

Centre de Référence Anomalies du Développement  
et Syndromes Malformatifs Sud Montpellier

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**  
**Délétion 22q11**

Novembre 2015

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant .....	5
Texte du PNDS .....	8
<b>I/ Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>II/ Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>8</b>
<b>III/ Diagnostic et Évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
Objectifs	9
Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	15
Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic	17
Évaluation de la sévérité / évaluation du pronostic	25
Recherche de contre-indications au traitement	29
Annonce du diagnostic et information du patient	29
Conseil génétique	29
<b>IV/ Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>30</b>
Objectifs	30
Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	30
Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	31
Prise en charge par pathologie.....	31
Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	37
Recours aux associations de patients	37
<b>V/ Suivi .....</b>	<b>38</b>
Objectifs	38
Rythme et contenu des consultations	39

Annexe 1 .....	44
Liste des participants.....	44
Annexe 2.....	46
Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients .....	46
Annexe 3.....	48
Arbre décisionnel en vue du diagnostic et de la prise en charge du déficit immunitaire .....	48
Annexe 4.....	50
Courbes de croissance pour le syndrome de délétion 22q11 .....	50
Annexe 5.....	65
Points forts et faibles dans le développement cognitif .....	65
Références bibliographiques .....	656
Participants .....	106

## Liste des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puces à ADN
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATP	Atrésie Pulmonaire
CAo	Coarctation de l'aorte
CIA	Communication InterAuriculaire
CIV	Communication InterVentriculaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
FéCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization (Hybridation In Situ Fluorescente)
HAS	Haute Autorité de santé
IAA	Interruption de l'Arc Aortique
IVP	Insuffisance Vélo-Palatine
Mb	Mégabase
MCC	Malformation Cardiaque Conotroncale
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne)
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient Intellectuel
SDG	Syndrome de Di George
SVCF	Syndrome Vélo-Cardio-Facial
TAC	Tronc Artériel Commun
TDAH	Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité
TF	Tétralogie de Fallot

# Synthèse à destination du médecin traitant

La délétion 22q11 (ou microdélétion 22q11.2) est une anomalie du développement rare qui associe :

- Des cardiopathies congénitales, plus particulièrement conotrocales (CIV, Tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire, tronc artériel commun, interruption de l'arc aortique,...),
- Des anomalies du palais (insuffisance vélo-pharyngée, fente palatine ou labio-palatine),
- Des hypocalcémies, surtout en période néonatale,
- Un déficit immunitaire,
- Des difficultés d'apprentissage et particulièrement des troubles du langage,
- Un aspect particulier du visage,

Et moins fréquemment:

- Des troubles digestifs avec dysphagie et reflux gastro-œsophagien,
- Des anomalies génito-urinaires,
- Des anomalies squelettiques,
- Un déficit en hormone de croissance,
- Des maladies auto immunes,
- Un déficit auditif,
- Des troubles ophtalmologiques,
- Des anomalies dentaires,
- Un profil cognitif particulier caractérisé par des difficultés de la mémoire visuelle immédiate et des fonctions exécutives,
- Des troubles psychologiques pendant l'enfance (hyperactivité, troubles de l'attention, ...),
- Une évolution à partir de l'adolescence et à l'âge adulte vers des pathologies psychiatriques (schizophrénie en particulier).
- Plus de 180 anomalies ont été répertoriées chez les personnes porteuses d'une délétion 22q11.

Les signes de la maladie sont très variables et inconstants d'un individu à l'autre. Ainsi, certains patients sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Les malformations peuvent être repérées pendant la grossesse, Les cardiopathies conotrongoales sont particulièrement suspectes et doivent faire envisager un diagnostic prénatal quand elles sont présentes chez le foetus.

Après la naissance, au cours de la première année de vie, le diagnostic peut être évoqué par le pédiatre ou le médecin chez un nourrisson qui présente l'une des malformations du syndrome ou devant des difficultés d'alimentation, en particulier des reflux par le nez. Une hypocalcémie dans un contexte particulier peut être révélatrice d'une délétion 22q11. Par la suite, le diagnostic peut être évoqué devant des troubles de la phonation et du langage (voix hypernasale et insuffisance vélaire),

Le diagnostic est évoqué cliniquement et confirmé dans plus de 95% des cas par la recherche de la microdélétion chromosomique 22q11.2. Cette microdélétion n'est pas visible sur le caryotype standard. Lorsqu'elle est suspectée, il faut en demander la recherche au laboratoire de cytogénétique par une analyse ciblée en FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Elle est toujours identifiée par un caryotype moléculaire (puce ADN ou ACPA). Cette microdélétion survient de manière accidentelle (*de novo*) dans 90% des cas. Dans 10% des cas, elle est héritée d'un des parents qui peut être parfois asymptomatique. Une personne porteuse de la microdélétion a 50% de risque de la transmettre à sa descendance.

Si la gravité des malformations cardiaques peut mettre en jeu le pronostic vital à la naissance, ces malformations bénéficient d'une prise en charge spécifique et d'une surveillance régulière. Les anomalies fonctionnelles du palais (insuffisance vélaire) nécessitent un long suivi et les troubles du langage, qui s'y associent, peuvent poser des difficultés importantes dans l'intégration scolaire des enfants.

La période de l'adolescence est particulièrement à risque pour l'apparition de symptômes psychiatriques.

La prise en charge médicale et éducative des enfants atteints de délétion 22q11 doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant les centres de référence et de compétence orientés sur les anomalies du développement, les généticiens, les pédiatres, les chirurgiens plasticiens, les ORL, les psychologues, les kinésithérapeutes, les orthophonistes, les psychomotriciens, les ergothérapeutes. En fonction des autres pathologies présentes, de nombreux autres spécialistes peuvent être sollicités : cardiologues, immunologistes, ophtalmologues, endocrinologues, orthopédistes, gastro-entérologues, neurologues, psychiatres,... La prise en charge doit se poursuivre à l'âge adulte. Des pathologies spécifiques peuvent apparaître à tout âge : maladies autoimmunes, hypocalcémie, maladies psychiatriques. Le rôle du médecin généraliste est primordial dans la surveillance des adultes pour :

1. assurer le suivi médical et adresser le patient si besoin vers un centre de référence ou de compétence,
2. veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée, selon les recommandations du PNDS,

3. assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

- ▶ Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites internet Orphanet (<http://www.orpha.net>) ou Genetests (<http://www.genetests.org>).
- ▶ Plusieurs associations de malades existent en France et dans les pays francophones, elles sont répertoriées sur le site Orphanet. Elles mettent à disposition du public et des familles de nombreuses informations concernant cette maladie.

La prise en charge ne peut se faire sans partager et expliciter toute information avec la famille au sujet de cette pathologie complexe

# Texte du PNDS

## I/ INTRODUCTION

Le syndrome lié à la délétion 22q11 (autres appellations : del 22q11, microdélétion 22q11.2, monosomie 22q11, syndrome de Di George, syndrome Vélo-Cardio-Facial, syndrome de Shprintzen, CATCH 22 ou Syndrome Cardio-Facial de Cayler) est une maladie génétique rare, dont l'incidence à la naissance est évaluée entre 1 / 2000 et 1 / 4000. La prévalence à la naissance est 37,9 / 100 000 selon Orphanet. Pour plus de simplicité, et en regard à sa description habituelle, nous utiliserons dans le PNDS la dénomination commune de délétion 22q11 (NB : dans le nom de la délétion, 11 se prononce « un-un » et non « onze »).

Ce syndrome a pour origine une délétion (perte) d'une partie de la région 11.2 (région 1, bande 1, sous-bande 2) du bras long (q) du chromosome 22. Une personne porteuse de la délétion peut la transmettre à sa descendance avec une probabilité de un sur deux. Cette délétion est accidentelle ou *de novo* chez 90% des personnes. Elle est retrouvée chez l'un des parents dans 10% des cas.

La délétion 22q11 est une anomalie du développement qui associe de manière inconstante des malformations, des pathologies endocrinianes et immunologiques, des difficultés du développement psychomoteur avec ou sans déficience intellectuelle, des troubles du comportement. Elle peut se compliquer de manifestations psychiatriques dont le risque de survenue augmente avec l'âge. L'expression du syndrome est extrêmement variable : près de 180 signes cliniques et de symptômes sont associés à la délétion, dont aucun n'est pathognomonique du syndrome.

## II/ OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des patients atteints de délétion 22q11.

Ce PNDS a pour buts d'optimiser et d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Il permet également d'identifier les prises en charges nécessaires à l'amélioration du développement psychomoteur des enfants et les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à cette prise en charge mais non habituellement remboursés.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son

patient. Ce protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de délétion 22q11 et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Ce présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>).

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de délétion 22q11?
- Quelles sont les différentes pathologies pouvant être présentes chez une personne atteinte de délétion 22q11 ? Quelles sont les complications qui peuvent apparaître lors du parcours de vie de la personne ? Comment identifier et prévenir si possible les problèmes qui se posent chez les patients ?
- Comment confirmer le diagnostic de délétion 22q11 ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge, notamment le rôle du conseil génétique et la possibilité pour les patients d'avoir accès à un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).
- ▶ Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible auprès de la Fédération des Centres de référence et de compétence maladies rares Labélisés pour les Anomalies du Développement (FéCLAD).

### **III/ DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE**

#### **OBJECTIFS**

- Déetecter la maladie le plus tôt possible.
- Confirmer le diagnostic.
- Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité.
- Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, éducative et sociale.
- Délivrer une information génétique à la famille et au patient.

#### **PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS (ET MODALITÉS DE COORDINATION)**

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée de préférence par un des médecins du centre de référence ou de compétence de la FéCLAD.

De très nombreux professionnels doivent œuvrer ensemble pour assurer une prise en charge optimale du patient. Les professionnels impliqués sont aussi variables en fonction de l'âge du patient.

1. **En période fœtale**, le rôle des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) est fondamental :

Gynécologue-Obstétricien

Pédiatre

Généticien clinicien

Échographiste

Psychologue

Spécialistes d'organes ou de systèmes en fonction des anomalies repérées *in utero*

2. **Pendant l'enfance :**

Généticien clinicien

Pédiatre

Cardio-Pédiatre

Endocrino-Pédiatre

Néphro-Pédiatre

Neuro-Pédiatre

ORL

Ophthalmodogue

Chirurgien Pédiatre (Cœur, palais, orthopédie,...)

Immunologue

Chirurgien-Dentiste

Nutritionniste

Médecin de rééducation fonctionnelle

Radiologue

Pédopsychiatre

Biologiste

...

*Mais aussi*

Kinésithérapeute

Orthophoniste

Psychomotricien

Ergothérapeute

Audioprothésiste

Psychologue

Neuro-psychologue

Infirmier(ère)

Orthoptiste

Orthodontiste

Conseiller en génétique

Assistante sociale

Éducateur

Enseignants de l'éducation nationale ou autres

...

### 3. **À l'âge adulte :**

Généticien clinicien ou médecin d'un centre de référence ou de compétence (FéCLAD)

Généraliste

ORL

Ophthalmodiologue

Rhumatologue

Neurologue

Interniste

Psychiatre

Chirurgien-dentiste

Nutritionniste

Immunologue

Médecin de rééducation fonctionnelle

...

*Mais aussi*

Kinésithérapeute

Orthophoniste

Psychomotricien

Ergothérapeute

Psychologue

Neuro-psychologue

Infirmier(ère)

Orthoptiste

Conseiller en génétique

Assistante sociale

Éducateurs

## **CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE / SUSPICION DU DIAGNOSTIC**

La découverte d'une personne porteuse d'une délétion 22q11 peut se faire à différents âges de la vie dans des circonstances très variables.

### **En période fœtale :**

Pendant la grossesse, le diagnostic prénatal (DPN) pour rechercher spécifiquement une délétion 22q11 est possible dans trois circonstances particulières.

1/ Lors de la découverte d'une malformation fœtale.

À noter qu'il n'existe aucun consensus en ce qui concerne les anomalies échographiques précises devant lesquelles une recherche de délétion 22q11 doit être réalisée *in utero* mais elle est cependant recommandée dans deux situations :

- Devant la découverte d'une malformation cardiaque conotroncale (MCC).

Les MCC sont les malformations les plus spécifiques de la délétion 22q11. Les MCC incluent la tétralogie de Fallot, l'atrésie pulmonaire, le ventricule droit à double issue, le tronc artériel commun, et les anomalies des arcs aortiques. Les MCC ont été rapportées avec des

incidences très différentes selon les séries. Les publications anciennes ont relevées jusqu'à 75% de MCC chez les personnes porteuses d'une délétion, alors que les séries plus récentes notent des incidences autour de 40%. Basé sur ces données récentes que près de 40% des patients avec une délétion 22q11 présentent une MCC et que 13% à 18% des patients atteints de MCC ont une délétion 22q11, la plupart des auteurs recommandent une recherche de délétion 22q11 chez tous les fœtus pour lesquels est retrouvée à l'échographie fœtale une MCC. Certains recommandent de l'étendre à tous les fœtus porteurs de malformations cardiaques septales (CIA, CIV)

- Lors de la découverte d'une fente labiale et/ou palatine.

Les fœtus porteurs d'une fente labio-palatine ou vélo-palatine ont un risque accru de délétion 22q11. Le risque est exceptionnel pour ceux porteurs d'une fente labiale isolée. Les anomalies du palais sont fréquentes chez les patients (près de 70% des cas), 11% des patients présentent une fente palatine et 2% une fente labio-palatine. La recherche d'une délétion 22q11 chez les fœtus porteurs d'une fente palatine ou labio-palatine, parfois associée à un hydramnios, est donc recommandée

- ▶ Dans ces deux circonstances de diagnostic échographique, l'absence de visualisation du thymus est un argument important en faveur d'une délétion
- ▶ Une délétion 22q11 doit également être évoquée en cas d'agénésie rénale unilatérale, d'hypoplasie rénale ou d'hydronéphrose
- ▶ Le taux de détection de la délétion 22q11, sur malformation fœtale, reste cependant, à ce jour, faible dans toutes les études. Ce taux faible peut s'expliquer par différents facteurs :
  - Les malformations spécifiques (MCC, agénésie rénale ou fente palatine) « visiblement "déetectables" » aux échographies fœtales ne concernent encore qu'une minorité de délétion 22q11.
  - Des phénotypes atypiques, qui ne font pas évoquer une délétion 22q11 et par conséquent ne justifient pas l'analyse orientée par FISH ou MLPA, sont probablement plus fréquents.
- ▶ La réalisation systématique d'une analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) devant toute malformation fœtale permet de détecter la présence d'une délétion 22q11 sans nécessiter la présence d'un des signes d'appels décrits ci-dessus. Cependant cet examen, qui n'est pas encore à la nomenclature des actes de biologie médicale et donc non remboursé par la sécurité sociale, n'est pas encore généralisé.

2/ Quand un des deux parents est porteur d'une délétion 22q11. Le risque de transmission de la délétion au fœtus est de 50%.

3/ Quand un couple a eu un premier enfant porteur d'une délétion 22q11. Le risque de récidive (possible en cas de mosaïcisme germinal) est autour de 1%. Il est habituel de proposer, malgré un risque faible, de proposer un diagnostic prénatal.

En l'état actuel de nos pratiques et de nos connaissances médicales, la demande d'interruption médicale de grossesse peut être le plus souvent acceptée par les CPDPN, lorsque les parents en font la demande.

### **Après la naissance :**

- ▶ Le diagnostic doit être évoqué et le diagnostic cytogénétique orienté doit être demandé, devant :

1/ En période néonatale,

- Une MCC
- Une fente du palais
- Une malformation laryngée (palmure, fente)
- Une hypocalcémie néonatale inexplicable.
- Un déficit immunitaire précoce prédominant sur les lymphocytes T, notamment T CD8+, parfois très sévère avec une alymphocytose T, ce qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique absolue.
- Une dysmorphie crâno-faciale évocatrice de délétion 22q11 (par exemple : fente vélo-palatine, luette bifide, fente sous-muqueuse, hypotonie des muscles pharyngiens, oropharynx profond, et insuffisance vélo-pharyngée qui peut se manifester avec des passages alimentaires par le nez lors des repas)
- Une malformation rénale associée à un symptôme évocateur d'une délétion 22q11
- L'association de difficultés de succion et de reflux gastro-œsophagien récurrents par le nez

- ▶ Toute malformation découverte à la naissance doit faire l'objet d'une étude du caryotype. Si cette analyse est réalisée par ACPA, une délétion 22q11, même atypique cliniquement, sera mise en évidence.

2/ Pendant la petite enfance,

- Un retard du développement psychomoteur (hypotonie, retard d'acquisition de la marche, du langage, d'une motricité fine,...) avec des symptômes somatiques caractéristiques ou une dysmorphie évoquant une délétion 22q11.
- Des infections infectieuses répétées des voies aériennes supérieures (notamment ORL) et/ou inférieures avec une morphologie évocatrice.
- Une insuffisance vélaire associée à un retard de langage et/ou des troubles des apprentissages ou du parcours scolaire.

### 3/ Plus tard,

- Aussi bien pendant la petite enfance que chez l'adolescent, l'association de difficultés d'apprentissage scolaires ou d'intégration sociale, associés à des troubles de la phonation (voix hypernasale en particulier)
- Des troubles du comportement ou psychiatriques (schizophrénie en particulier) associés à une morphologie évocatrice, chez un adolescent ou un adulte.
- A l'âge adulte, une maladie de Parkinson à début précoce et associée à une morphologie évocatrice.

-

### 4/ À tout âge

- Une hypocalcémie par hypoparathyroïdie, associée à des signes cliniques ou à un développement cognitif évocateur.
- Des maladies auto-immunes associées à une morphologie ou un développement évocateur ou toute autre pathologie évocatrice d'une délétion.

5/ Enfin la recherche d'une délétion 22q11 doit être proposée aux parents d'un enfant porteur de la délétion 22q11, pour en déterminer le caractère *de novo* ou hérité et permettre un conseil génétique adapté.

- De manière générale, le diagnostic cytogénétique est réalisé sur demande d'un examen spécialisé et orienté vers la recherche d'une délétion 22q11 (FISH ou MLPA).
- Avec l'ACPA, une délétion 22q11 peut être mise en évidence fortuitement, dans le cadre de l'exploration d'une déficience intellectuelle, de malformations congénitales et/ou des troubles du comportement alors que la clinique n'oriente pas de manière particulière vers ce syndrome.

## **CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

### 1/ Confirmation du diagnostic

Le syndrome de délétion 22q11 est dû à la délétion de la sous-bande 11.2 du bras long (q) du chromosome 22. Cette délétion de petite taille n'est pas visible sur un caryotype standard (d'où le terme de «microdeletion» )

La région 22q11 contient trois blocs d'ADN (appelés duplions) dont la séquence est très proche. Ces blocs homologues favorisent des accidents génétiques récurrents survenant lors de la formation des gamètes, à la méiose, qui conduisent à la perte (délétion) de la région qu'ils flanquent. La majorité des patients ont une délétion de 3 Mb (délétion typique) entre les 2 duplions les plus éloignés et un petit pourcentage ont une délétion de 1,5 Mb (délétion proximale atypique) limitée à la moitié centromérique (proximale) de la grande

délétion. De rares patients ont des délétions de taille variable (plus grandes ou plus petites) qui ne sont pas forcément flanquées par l'un des 3 duplions impliqués dans les délétions typiques. Les mutations ponctuelles de *TBX1* peuvent présenter un phénotype proche de celui de la délétion complète.

La délétion typique emporte environ 60 gènes dont l'implication individuelle dans le phénotype n'est que partiellement comprise. Ainsi, les cardiopathies sont causées par la délétion du gène *TBX1*, présent dans la région proximale. Il n'existe pas de différences nettes entre les patients présentant une grande délétion et ceux avec une petite délétion.

La délétion 22q11 peut être diagnostiquée par une technique FISH avec une sonde spécifique de la région. Dans la plupart des laboratoires, la sonde utilisée cible le gène *TBX1*. Une délétion de *TBX1* est détectée chez plus de 90% des patients avec un phénotype évocateur. Néanmoins, un résultat négatif par FISH n'exclut pas nécessairement un diagnostic chez des patients qui auraient des délétions plus petites ou atypiques.

Au cours des dernières années, plusieurs nouvelles méthodes ont été développées pour détecter la délétion 22q11 : la « Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification » (MLPA) et la « Polymerase Chain Reaction » (PCR) permettent de vérifier l'existence d'une délétion 22q11 en vérifiant si certains gènes de la sous-bande 22q11.2 sont présents à l'état hémizygote. Utilisées seules ces méthodes ne permettent habituellement pas de délimiter précisément la taille de la délétion. L'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) permet de d'identifier toutes les délétions (grande, petite et atypiques rares).

Le gène *TBX1*, codant pour une protéine, membre de la famille des facteurs de transcription T-box, est aujourd'hui considéré comme le principal gène contribuant au phénotype cardiaque mais aussi à d'autres anomalies caractéristiques du syndrome de délétion 22q11. Dans les modèles animaux, la suppression d'une copie de *TBX1* affecte le développement du quatrième arc pharyngé. Les souris haplo insuffisantes du fait de mutations de *Tbx1* ont des phénotypes cardiovasculaires similaires à ceux des patients porteurs de délétion 22q11. Ces résultats montrent que le gène *TBX1* joue un rôle critique dans le développement et la formation de certains organes dérivés de la crête neurale et tout particulièrement du système cardiovasculaire. *TBX1* est aussi requis pour le développement du pharynx. Chez les embryons murins *Tbx1* *-/-*, le premier arc pharyngien est anormalement formé, le deuxième arc est très hypoplasique et les troisième, quatrième et sixième arcs ne sont pas identifiables. Ceci est en accord avec l'expression forte de *Tbx1* dans l'endoderme pharyngien.

Les patients avec une délétion 22q11 peuvent développer une schizophrénie. Deux gènes de la région 22q11 semblent particulièrement impliqués dans ces manifestations psychiatriques : la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), la proline déshydrogénase (oxydase) 1 (PRODH). D'autres gènes ont aussi une implication possible dans la pathologie psychiatrique : la guanine nucléotide binding protein (G protein) et la bêta-polypeptide 1-like (GNB1L).

## 2/ Diagnostic différentiel

Même si le phénotype de la délétion 22q11 est bien caractérisé, son extrême variabilité rend parfois le diagnostic difficile.

Plusieurs syndromes partagent des anomalies avec la délétion 22q11. Cependant des caractéristiques spécifiques permettent le plus souvent de les différencier. Ces syndromes sont les suivants :

- Le syndrome CHARGE comporte fréquemment une cardiopathie et une asymétrie faciale (due à une paralysie du VII et non à une hypoplasie du muscle triangulaire de la lèvre). Les anomalies de l'oreille interne sont différentes (agénésie des canneaux semi-circulaires), l'agénésie des bulbes olfactifs, et la dysplasie asymétrique des oreilles permettent le diagnostic différentiel
- Une délétion 22q11 peut se manifester à la naissance par une séquence de Pierre-Robin. Celle-ci est associée à d'autres entités : dysgénésie du tronc cérébral, syndrome de Stickler,...
- Le syndrome d'Alagille associe des malformations vertébrales, et cardiopathies congénitales. Les sténoses pulmonaires distales, les conséquences de l'atrésie des canaux biliaires et embryotoxon postérieur permettent le diagnostic différentiel. Le syndrome d'Allagile est dû à une mutation hétérozygote du gène JAG1 ou à une délétion 20p12 incluant le gène JAG1.
- Les délétions 11p... et 15q24 présentent un phénotype qui se superpose à celui de la délétion 21q11. Ces délétions doivent être recherchées si une délétion 22q11 n'est pas identifiée chez un sujet évocateur. Elles sont identifiées d'emblée par l'ACPA, qui doit être proposé chez tout patient qui présente une anomalie du développement non expliquée chez qui la recherche de délétion n'est pas concluante.

## **ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITÉS / ÉVALUATION DU PRONOSTIC**

### Extension de la maladie / recherche de comorbidités

Le syndrome de délétion 22q11 affecte la santé et la qualité de vie à tous les âges, en raison de ses nombreuses comorbidités ; anomalies physiques, pathologies fonctionnelles, psychologiques ou psychiatriques

Lors de la découverte d'une délétion 22q11 chez un patient, il importe de faire une évaluation et un bilan des anomalies observées que l'on peut regrouper en différents domaines sur le plan clinique :

## A/ Anomalies cardiaques

Si les malformations cardiaques touchent près de 1% de la population générale, elles sont présentes, selon les études, chez 40 à 85% des individus affectés et sont la principale cause de mortalité (> 90% de tous les décès) dans cette affection. Les différences notées dans l'incidence des MCC tiennent à l'ancienneté des études de population et au recrutement des cohortes en fonction des spécialités médicales

Les anomalies cardiaques sont essentiellement des MCC. Elles ont pour origine une anomalie de migration des crêtes neurales. Les MCC touchent en priorité la formation des arcs aortiques embryonnaires ou du septum ventriculaire.

Malformation	Fréquence (%)	Proportion
Tétralogie de Fallot (TF)	20	26
Interruption de l'arc aortique type B (IAA)	13	17
Communication interventriculaire (CIV)	14	18
Truncus arteriosus (TA)	6	8
Arcs vasculaires anormaux	5,5	7
Communication inter auriculaire (CIA)	3,5	5
CIV et CIA	4	5
Autres	10	14
Total	76	100

D'après Genereviews

Lorsqu'elles n'ont pas été identifiées par le diagnostic prénatal, les cardiopathies sont très souvent détectées à l'examen en maternité par l'auscultation d'un souffle cardiaque, d'une polypnée ou l'absence de pouls fémoraux. Certaines se compliquent plus ou moins rapidement de cyanose (TF ou ATP) ou d'un collapsus cardiovasculaire (IAA ou CAO). La malformation peut se révéler plus tardivement par des troubles de l'alimentation ou respiratoires (CIV, CIA, arcs vasculaires anormaux). La présentation clinique d'arcs vasculaires anormaux varie en fonction du degré de compression de la trachée et de l'œsophage. La compression peut-être importante et entraîner une obstruction critique avec un problème de stridor et de trouble de l'alimentation. Parfois, les malformations ne sont repérées que lors du bilan cardiovasculaire systématique.

Pour plus de renseignements, voir les PNDS sur les cardiopathies congénitales complexes : « Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire » et les protocoles nationaux de diagnostic et de soins : « Truncus arteriosus » et « Transposition simple des gros vaisseaux »

## **B/ Dysmorphies et malformations crânio-faciales**

Des particularités morphologiques du visage sont constatées chez les patients avec une délétion 22q11. Cependant ces traits morphologiques sont peu évidents à la naissance et se révèlent progressivement avec l'âge.

- Visage allongé, avec un effacement du relief des pommettes (bosses malaires effacées), surtout visible de profil
- Nez long / gros / en bulbe, avec une racine proéminente
- Fentes palpébrales étroites mais de largeur normale, obliques en haut et en dehors, avec parfois un télecanthus, dystopie des canthi
- Oreilles petites, rondes, avec un lobule hypoplasique, adhérent ou absent
- Bouche étroite, une hypoplasie du maxillaire inférieur avec retrognathisme
- Email dentaire de qualité médiocre

Les anomalies du palais sont particulièrement fréquentes puisque rapportées selon les équipes et en fonction du spécialiste qui examine le patient chez 40 à 100% des patients. Neuf pour cent des patients atteints d'une délétion 22q11 ont une fente palatine, 5% une luette bifide et 16 à 38% auraient une fente palatine sous-muqueuse. Un petit nombre (2%) ont une fente labio-palatine. De nombreux patients ont une incompétence vélo-pharyngée fonctionnelle isolée (entité clinique correspondant à une séparation insuffisante entre la cavité buccale et la cavité nasale pendant la phonation et la déglutition) (27%).

Ces anomalies sont en grande partie à l'origine des troubles de l'élocution des patients.

## **C/ Autres malformations**

### **C-1 : Malformations rénales et génitales**

Les anomalies rénales sont présentes chez près de 35% des patients. Les malformations sont variées : 17% d'agénésie, d'hypoplasie rénale ou de reins dysplasiques, 10% d'uropathies obstructives et 4% de reflux vésico-rénal.

Chez les garçons, on retrouve 8% d'hypospadias et 5% de cryptorchidie.

### **C-2 : Malformations rares**

De multiples malformations ont été rapportées, avec une incidence faible : palmure laryngée, diastème laryngé, crâniosténose (1%), anomalie de lobulation des poumons, imperforation de l'anus, hernie diaphragmatique, hernies ombilicales et inguinales, malrotation intestinale, maladie de Hirschsprung... Des malformations cérébrales (polymicrogyrie, atrophie cérébelleuse, larges vallées sylviennes, anomalies du tube neural) et des anomalies du squelette (polydactylies pré- et post-axiale des mains et pieds, côtes surnuméraires, hémivertèbres) sont aussi décrites.

## **D/ Pathologies endocriniennes**

Elles sont de 3 types :

- Hypoparathyroïdie avec ou sans hypocalcémie symptomatique,
- Pathologies thyroïdiennes (hypo- ou hyperthyroïdie),
- Anomalies de la croissance (petite taille) avec déficit en hormone de croissance.

### **D-1 : L'hypoparathyroïdie**

La prévalence de l'hypoparathyroïdie est difficile à déterminer. Elle serait retrouvée chez 17 et 60% des personnes porteuses d'une délétion 22q11. L'hypocalcémie peut être transitoire, permanente ou récurrente. Elle varie avec l'âge mais se révèle dans la majorité des cas par une hypocalcémie néonatale. Les formes les plus sévères sont symptomatiques en période néonatale. La majorité des hypoparathyroïdies se corrigent spontanément, en général, dans les premiers mois de vie. Mais l'hypocalcémie peut se développer au cours du temps et est susceptible de réapparaître au cours de la petite enfance ou à l'adolescence, voire à l'âge adulte. L'hypocalcémie peut parfois se révéler par une crise convulsive. L'hypocalcémie peut se révélée au décours d'une chirurgie en particulier cardiaque, ce qui implique une surveillance particulière au cours de ces interventions.

### **D-2 : Les pathologies thyroïdiennes**

Les personnes avec une délétion 22q11 ont un risque de dysthyroïdie (hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie) qui apparaît souvent après l'âge de 10 ans. Le développement de la glande thyroïde est en partie déterminé par le gène *TBX1*. L'hypothyroïdie est l'anomalie thyroïdienne la plus fréquemment rencontrée chez les patients. Son dépistage nécessite une surveillance biologique régulière. L'hyperthyroïdie est le plus souvent secondaire à une pathologie auto-immune.

### **D-3 : Les anomalies de la croissance**

Une petite taille (autour de – 2 DS) est présente chez la majorité des patients. Elle est d'origine constitutionnelle, liée à la délétion, mais peut être associée à un déficit en hormone de croissance chez de rares patients. Des courbes de croissance ont été établies et peuvent servir de référence même si elles ne correspondent pas à la population française (annexe 4). Ces courbes permettent de vérifier si la croissance de l'enfant suit « la norme » de la délétion, mais il est également important de suivre leur croissance avec les courbes françaises standard afin d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement à la GH en raison d'une taille inférieure aux standard de la population normale.

## **E/ Des pathologies immunolo-hématologiques**

La majorité des patients atteints de délétion 22q11 ont un déficit immunitaire modéré à fruste ou peuvent présenter des pathologies auto-immunes.

## **E-1 : Le déficit immunitaire**

Le déficit est secondaire à une hypoplasie thymique avec une trouble de la production et de la fonction des lymphocytes T.

Exceptionnellement ( $\leq 1\%$ ), le déficit immunitaire est majeur, il se révèle alors peu de temps après la naissance. Il s'agit d'un déficit immunitaire combiné sévère et constitue donc une urgence diagnostique et thérapeutique absolue et doit être pris en charge dans un centre spécialisé de référence expert dans les déficits immunitaires de l'enfant, dans l'optique de proposer un traitement curatif (transplantation de thymus notamment).

Dans une étude de la fonction immunitaire chez 60 enfants, 77% ont des anomalies de la fonction immunitaire, 67% un déficit de production des lymphocytes T, 19% une altération de la fonction des lymphocytes T, 23% un déficit humoral et 13% un déficit en IgA.

Le plus souvent, le déficit de la fonction immunitaire est mineur et conduit à une fréquence élevée d'infections virales banales (ORL en particulier). Il est confirmé par les analyses immunologiques (formule, profil des Immunoglobulines, typage lymphocytaire). Il est sans conséquence clinique majeure et se corrige avec l'âge.

Sauf anomalies significatives du bilan immunitaire humoral et cellulaire initial, les vaccinations de l'enfant sont possibles sans effets secondaires. Un médecin pédiatre immunologue du réseau du centre de référence maladies rares déficits immunitaires héréditaires ([www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)) peut être contacté pour avis. (annexe 3)

## **E-2 : Les pathologies auto-immunes**

Les maladies auto-immunes ( $\approx 10\%$ ) sont rapportées à une fréquence plus élevée que dans la population générale. La polyarthrite rhumatoïde juvénile (à une fréquence 20 fois supérieure à celle de la population générale avec un âge d'apparition entre 17 mois et 5 ans), le purpura thrombocytopénique idiopathique (3%), l'hypothyroïdie (6%), l'hyperthyroïdie le vitiligo, l'anémie hémolytique, la neutropénie auto-immune et la maladie cœliaque.

## **E-3 : Pathologie hématologique**

Thrombocytopénie constitutionnelle.

## **F/ Troubles fonctionnels pédiatriques**

### **F-1 : Troubles de l'alimentation et du transit**

Les troubles de l'alimentation sont très fréquents pendant les premières années de vie. Ils sont le plus souvent d'origine mixte : reflux gastro-œsophagien, incoordination et hypotonie des muscles laryngo-pharyngés. Une constipation peut être présente, le plus souvent fonctionnelle, elle peut (rarement) être secondaire à une maladie de Hirschsprung ou une sténose ou malposition anale. Avec l'âge, des troubles de la satiété avec surcharge pondérale peuvent apparaître.

## **F-2 : Problèmes respiratoires**

Ils sont le plus souvent secondaires aux troubles de la déglutition et du reflux gastro-œsophagien responsables inhalations bronchiques, parfois secondaires à une laryngomalacie, voire à une bronchomalacie due à une compression par un arc vasculaire anormal.

## **F-3 : Anomalies musculo-squelettiques**

Pendant les premières années de vie, l'hypotonie est le plus souvent présente. La marche est acquise aux alentours de 16 mois en moyenne. Les scolioses peuvent être précoces, en rapport avec des malformations vertébrales (17%), ou tardives, idiopathiques, avec un pic d'incidence à l'adolescence.

## **F-4 : Troubles du sommeil**

Ils peuvent être associés à des apnées du sommeil liées aux pathologies pharyngées ou digestives et parfois associés à des troubles anxieux.

## **F-5 : Anomalies dentaires**

Les caries sont fréquentes, ainsi que les anomalies de l'émail dentaire. Les hypoplasies de l'émail : défauts quantitatifs ponctuels affectant localement la morphologie de l'émail et les hypominéralisations : défauts de l'émail visibles par un changement de couleur et une perte de la translucidité touchent aussi bien les dents temporaires que les dents permanentes.

# **G/ Pathologies sensorielles : ORL et Ophtalmologiques**

## **G-1 : La déficience auditive**

Elle est le plus souvent secondaire aux otites séreuses récurrentes (75%), qui sont parfois agravées par le déficit immunitaire présent lors des premières années de vie. Toutefois, le déficit auditif peut être de perception (15%) ou de conduction (45%), avec des aplasies mineures de chaîne ossiculaire classiques. La prévalence d'une déficience auditive a été estimée à 60% dans une population d'enfants et reste élevée chez les adultes (40%).

## **G-2 : Les anomalies ophtalmologiques**

Les anomalies de la réfraction, un strabisme, une amblyopie sont fréquemment rencontrés ainsi que des conjonctivites chez les patients présentant une délétion 22q11. Les malformations oculaires (embryotoxon postérieur, colobome, ptosis,...) sont plus rares.

# **H/ Troubles du langage**

Les difficultés de langage et de parole sont très fréquentes chez les patients porteurs d'une délétion 22q11.

Ces difficultés sont variées et complexes. Le développement du langage se fait avec un retard moyen d'environ deux ans. Il concerne les deux versants : réceptif et expressif. Ce retard semble s'atténuer aux âges de 3 et 5 ans. Le discours des patients peut être inintelligible. Ces difficultés sont liées à la forte prévalence de l'insuffisance vélo-pharyngée et aux déficits auditifs parfois aggravés par les otites séreuses récurrentes. Les troubles articulatoires et les troubles cognitifs interviennent aussi de manière complémentaire. L'hypernasalité est une caractéristique des patients avec une délétion 22q11.

## **I/ Développement psychomoteur et apprentissage**

Les jeunes enfants atteints d'une délétion 22q11.2 présentent des troubles développementaux (troubles d'apprentissage et troubles cognitifs précoces) qui se manifestent par des retards de langage expressif, des difficultés de motricité globale, Durant les toutes premières années. Ces déficits précoces sont sources de problèmes scolaires et d'apprentissage rencontrés par la suite dans leur parcours scolaire. Plus tardivement les difficultés deviennent plus apparentes lorsque les apprentissages concernent des thématiques plus abstraites.

Le profil neurocognitif est très variable entre les individus et au cours du développement. La majorité des patients avec une délétion 22q11 ont un niveau intellectuel dans les limites de la normale (QI entre 70-84). Cinquante-cinq pour cent d'entre eux ont un QI > 71, environ un tiers ont une déficience intellectuelle légère (QI 55-69) et moins de 10 % ont un retard considéré comme modéré à sévère. Au cours de la période préscolaire et de l'enseignement primaire, les difficultés d'apprentissage sont très fréquentes. L'analyse des profils cognitifs révèle de meilleures compétences verbales (QI verbal) que visuelles / visuo-spatiales (QI performance). Ce constat est fait alors que les patients présentent des difficultés de langage liées aux anomalies de la sphère vélo-pharyngée. Les meilleures compétences verbales contrastent avec le retard d'acquisition de la parole et du langage que la majorité des enfants présentent.

La plupart des enfants peuvent progresser en milieu ordinaire mais à un rythme plus lent ou avec des aménagements ; d'autres ont besoin d'un renforcement des apprentissages dans des structures adaptées plus petites et plus structurées.

Certains domaines spécifiques de la cognition sont affectés chez les enfants porteurs de la délétion 22q11, comme les fonctions exécutives, la mémoire, le traitement visuo-spatial et les fonctions attentionnelles. On remarque également des déficits de traitement et de reconnaissance des visages et des émotions.

Cependant, certains domaines cognitifs constituent des points forts du développement : les compétences verbales, la compréhension des mots, la mémorisation d'informations verbales simples. ('Annexes 5)

Les nouvelles connaissances sur les particularités présentées chez les patients doivent conduire à faciliter l'élaboration de remédiations neuropsychologiques spécifiques pour cette population.

## I-1 : Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives (ensemble des processus impliqués pour faciliter l'adaptation du sujet face à une situation environnementale nouvelle) Elles constituent donc le contrôle et la régulation du comportement.

Les fonctions exécutives sont mises en jeu dans les tâches nouvelles, non routinières et non automatisées, qui demandent l'élaboration, l'évaluation et éventuellement la correction d'un plan, afin d'atteindre un but particulier.

Les fonctions exécutives sont généralement moins bien développées chez les enfants et les adultes avec une délétion 22q11. Ils ont de ce fait des difficultés à résoudre certains problèmes à mesure que les difficultés augmentent et à planifier certaines activités complexes.

## I-2 : Les mémoires

Les personnes porteuses de la délétion rencontrent des difficultés dans le domaine de la mémoire à court terme, lorsqu'on fait appel à la mémoire visuelle ou à la mémoire de travail (capacité à stocker et à traiter une information). Par contre, la mémorisation immédiate auditive est préservée. Lorsque la mémoire fait appel à des tâches complexes, des phrases ou des histoires longues, l'information n'est pas retenue. Les personnes ont aussi des difficultés pour se rappeler des formes spatiales complexes.

## I-3 : Le traitement visuo-spatial et le traitement numérique

Les enfants ont un déficit sur le plan des processus visuo-spatiaux et numériques. Des difficultés en mathématiques sont souvent rapportées. Les enfants font preuve de bonnes capacités de lecture et d'écriture de nombres. En revanche, les tâches de comparaison de nombres, d'application d'une stratégie de calcul et de résolution de problèmes leur sont beaucoup moins aisées. Ces déficits persistent à l'âge adulte.

## I-4 : Les fonctions attentionnelles

Les enfants sont décrits comme « inattentifs » par leurs parents ou à l'école. Ces troubles de l'attention, qui affectent environ 50% des enfants en âge scolaire, impactent les capacités cognitives générales. Ces difficultés d'attention persistent souvent chez l'adolescent et l'adulte. Dans la plupart des cas, le déficit attentionnel n'est pas accompagné d'hyperactivité.

## I-5 : Spécificités du profil cognitif (annexe 5)

Les difficultés d'apprentissages les plus fréquemment rencontrées dans le syndrome de délétion 22q11 sont : les domaines où ils montrent une certaine faiblesse cognitive : la compréhension écrite, l'arithmétique, la mémoire visuo-spatiale, l'attention et les fonctions exécutives (la planification, le raisonnement, la flexibilité, la régulation de l'action).

A l'inverse, les domaines où ils présentent une relative force cognitive sont la lecture (déchiffrage), l'énonciation et la mémorisation par cœur (auditive et verbale)

Toutes ces difficultés ont un impact important dans les tâches quotidiennes.

## **J/ des problèmes psychiatriques**

Les troubles psychiatriques sont beaucoup plus fréquents que dans la population générale.

**J1** : Les rapports soulignent la grande fréquence des troubles anxieux, en particulier pendant la période de l'enfance et l'adolescence (40% à 76%), des troubles de l'humeur, surtout chez l'adulte (9% à 35%), en particulier des troubles dépressifs et du stress.

Les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Les TDAH sont particulièrement fréquents chez les enfants (40%). Ils tendent à diminuer en période adulte (16 %), mais restent plus fréquents que dans la population générale (4%). Des troubles oppositionnels avec provocation sont décrits (9% à 43%).

Des déficits affectant la cognition sociale, c'est-à-dire la capacité à comprendre ou à interpréter l'environnement social et à s'ajuster de manière flexible à celui-ci (reconnaissance de l'expression faciale des émotions par exemple) sont aussi associés à la délétion 22q11. Ces déficits sont source d'une augmentation de l'anxiété sociale et sont associés à la survenue ultérieure d'une psychose.

### **J-2 : Troubles autistiques**

Le taux des troubles du spectre autistique est très variable selon les études allant de 0% à 80%. La variation est en grande partie due aux méthodes d'évaluation. En cas de suspicion de troubles autistiques, il est recommandé d'orienter l'enfant vers un CRA (Centre Ressource Autisme) pour une évaluation basée en particulier sur l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) et l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised). D'une manière générale, le risque de voir apparaître un trouble autistique peut être évalué entre 14% et 50%. Il est plus fréquent lorsque l'enfant montre des difficultés dans les relations sociales et la reconnaissance des émotions.

### **J-3 : Troubles psychotiques**

Dix pour cent des adolescents (13 à 17 ans) et 23% à 43% des adultes (25 % entre 18 à 25 ans) développent une schizophrénie. L'âge moyen d'apparition de troubles psychotiques chez les jeunes avec une délétion 22q11 est de 17,7 ans. Le spectre phénotypique de la schizophrénie est extrêmement large. Les symptômes sont très variables d'une personne à l'autre et dans le temps chez une même personne. Le diagnostic doit être porté par un psychiatre. Un des facteurs majeur est un déclin cognitif préalable à la survenue des troubles psychotiques, deux autres facteurs sont le stress et les troubles anxieux. Les troubles psychotiques doivent être pris en charge selon les données actuelles du traitement de la schizophrénie.

## **ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ / ÉVALUATION DU PRONOSTIC**

L'évaluation de la sévérité est établie en fonction de l'âge. Elle permet de guider la prise en charge. La sévérité est liée soit à la gravité d'une pathologie particulière (malformation

cardiaque grave par exemple), soit à l'association de plusieurs pathologies. Chez l'adulte, elle est surtout liée aux possibles maladies psychiatriques.

### **Chez le nourrisson**

Les éléments de gravité à évaluer sont liés le plus souvent à la présence de malformations. Si les MCC sont les plus fréquentes, d'autres malformations moins fréquentes (cérébrales, abdominales ou autres) peuvent être particulièrement handicapantes ou engager le pronostic vital.

- Bilan cardio-vasculaire
- ▷ Certaines cardiopathies congénitales dominent le tableau clinique à la naissance par leur gravité. Le tableau peut être celui d'une cardiopathie cyanogène ou d'une défaillance cardiaque.
- ▷ → Examen cardiovasculaire complet avec prise de la tension artérielle, ECG et échocardiographie-Doppler.
- Bilan des malformations associées
- ▷ Certaines malformations aggravent le pronostic dès la naissance : imperforation de l'anus, hernie diaphragmatique, hernies ombilicales et inguinales, malrotation intestinale, maladie de Hirshsprung, malformations cérébrales ou oculaires.
- ▷ → Examen clinique, échographie abdominale, rénale et cérébrale, examen OPH
- Bilan calcique
- ▷ Une hypocalcémie néonatale peut se révéler par un épisode convulsif.
- ▷ → Calcémie, calcium ionisé, phosphorémie, protidémie, 25-OH-vitamine D et PTH.
- Bilan des anomalies vélo-palatines
- ▷ Elles nécessitent une prise en charge en secteur spécialisé du fait des troubles de l'alimentation souvent associés.
- ▷ → Bilan des anomalies vélo-palatines (fentes ouvertes ou sous-muqueuses, incompétence vélo-pharyngée).
- Bilan des troubles respiratoires et de l'alimentation souvent associés
- ▷ → Recherche de reflux gastro-œsophagien, de compression des voies aériennes supérieures.
- Déficit immunitaire
- ▷ Un déficit immunitaire sévère est rare ( $\leq 1\%$ ).
- ▷ → Bilan immunitaire (phénotypage lymphocytaire, dosage pondéral des immunoglobulines).

- Déficience auditive
- ▶ → Examen ORL, dépistage par les OEA et/ou PEA.

### **Pendant la petite enfance et l'enfance**

Il faut faire la surveillance et l'évaluation des pathologies révélées à la naissance.

Les évaluations se basent en tout premier lieu sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

- Évaluation nutritionnelle et de la croissance (courbes de croissance)
- Évaluation digestive (alimentation et transit)
- Évaluation endocrinienne (clinique et si besoin biologique)
- Évaluation des pathologies auto-immunes (clinique, si besoin biologique et autoanticorps spécifiques)
- Évaluation des pathologies ORL (otites séromuqueuses - état respiratoire et infectieux ORL) et des troubles de l'audition.
- Évaluation ophtalmologique (strabisme, troubles de réfraction)
- Évaluation de l'état dentaire (risque infectieux, anomalies de l'émail)
- Évaluation neurodéveloppementale adaptée à l'âge, et comportant notamment :
  - ▶ bilan psychomoteur ou neuropsychologique
  - ▶ évaluation orthophonique et du langage
  - ▶ dépistage de TDAH
  - ▶ évaluation du comportement
  - ▶ évaluation des compétences sociales et de l'autonomie
  - ▶ évaluation de l'intégration scolaire et des apprentissages
- En cas de suspicion de troubles autistiques, une évaluation basée en particulier sur l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) et l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) doit être demandée dans un CRA (Centre Ressource Autisme)
- Évaluation des possibles anomalies biologiques (NFS, bilan phosphocalcique et immunitaire)
- Évaluation de la prise en charge globale, sociale, psychologique, éducative, ...

### **À l'adolescence**

Il faut continuer le suivi des pathologies ou des difficultés précédentes.

L'adolescence est une période de transition difficile, tout particulièrement sur le plan psychologique avec le risque d'apparition de troubles psychiatriques. L'évaluation se base en tout premier lieu sur l'interrogatoire de la famille et de l'adolescent et sur l'examen clinique.

- Évaluation de la puberté
- Évaluation de la statique vertébrale (examen clinique et si besoin radiographies ou scanner du rachis)
- Évaluation de l'intégration scolaire, des apprentissages et de l'orientation professionnelle envisagée.
- Évaluation neuropsychologique, de la sociabilité et de l'état psychique.

### **À l'âge adulte**

Il faut continuer le suivi des difficultés et des pathologies précédentes.

L'évaluation de la sévérité chez l'adulte est basée tout particulièrement sur le risque d'apparition de maladies psychiatriques (schizophrénie en particulier). À cet âge, les difficultés concernent l'abandon fréquent d'un suivi régulier par les adultes « autonomisés », alors que de nombreuses difficultés nécessitent une prise en charge médico-sociale régulière : intégration sociale et professionnelle) et sur le plan médical, pathologies auto-immunes ; pathologies neurologiques, apnées du sommeil, obésité, ...

- Évaluation cardiaque (consultation cardiologie, ECG)
- Évaluation du bilan phosphocalcique et d'une éventuelle ostéoporose (ostéodensitométrie)
- Évaluation neurologique à la recherche d'une maladie de Parkinson
- Évaluation neuropsychologique et/ou psychiatrique à la recherche d'un syndrome psychotique
- Évaluation de l'intégration sociale et professionnelle

### **RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT**

Contre-indications aux traitements

- Chirurgie de type adénoïdectomie et amygdalectomie

Adénoïdectomie et/ou amygdalectomie peuvent avoir des conséquences extrêmement néfastes sur la phonation et la rééducation du langage, Cette chirurgie doit à priori être considérée comme contre-indiquée. (cf section traitement ORL).

- Vaccinations

Les vaccinations avec des vaccins comportant des virus vivants sont contre-indiquées en cas de déficit immunitaire sévère et avant l'âge d'un an si les tests immunitaires n'ont pas été réalisés. Les autres vaccins doivent être réalisés selon le calendrier vaccinal habituel. (annexe 3)

## **ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT**

### **CONSEIL GÉNÉTIQUE**

La consultation de génétique est indispensable. Elle doit être proposée aux parents quand le diagnostic est confirmé chez leur enfant. Dans environ 90% des cas, la délétion 22q11 apparaît *de novo* et n'est transmise par aucun des parents. Dans environ 10% des cas, elle est retrouvée chez un des deux parents (forme familiale, héritée).

Lors du diagnostic d'une délétion 22q11 chez un patient, la recherche de délétion doit être proposée aux parents. Un diagnostic tardif, à l'âge adulte, permet de mettre en place un suivi des complications tardives (maladies auto-immunes, hypocalcémie, dysthyroïdie...) ou cryptiques (insuffisance rénale par hypoplasie...).

L'indication du dépistage parental dépasse donc celui du simple conseil génétique. Il est préférable de faire cette recherche chez les parents avant toute nouvelle grossesse. En cas de grossesse alors que les parents ont un premier enfant atteint, les parents doivent être adressés en urgence à une consultation de génétique. Le dépistage des parents ne peut se faire qu'avec leur consentement signé, comme pour tout test génétique.

Si aucun des parents n'est porteur de la délétion (90% des cas), le risque de récidive est très faible ( $\approx 1\%$ ). Ce risque de récidive est lié à la possibilité d'une mosaïque germinale chez un des parents (présence de plusieurs gamètes mutés chez l'un des parents alors que l'analyse génétique sanguine est normale). Dans cette situation, si les parents le désirent, un DPN peut être proposé soit par biopsie de villosités choriales, soit par amniocentèse. Le choix est discuté lors de la consultation de génétique préconceptionnelle.

Un parent porteur d'une délétion a un risque de 50% de transmettre sa délétion à chaque grossesse. Il n'existe aucun outil de prédiction de la sévérité du syndrome, et il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'affection chez des apparentés atteints. Les parents ont le choix entre plusieurs possibilités :

- Accepter le risque et ne pas réaliser de DPN,
- Se baser sur un dépistage échographique des malformations fœtales graves (cardiopathies sévères sans prise en charge performante en particulier),
- Demander un DPN par une biopsie de villosités choriales ou une amniocentèse,
- Demander un Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI).
- La possibilité de dépistage non invasif (DPNI) par dosage de l'ADN fœtal sur le sang maternel n'a pas encore été évaluée, mais pourrait être une alternative intéressante lorsque

la maman n'a pas elle-même de délétion. Ce type d'approche n'est toutefois pas encore validé et ne fait pas l'objet d'un remboursement

Une consultation de génétique peut aussi être demandée par un adulte porteur d'une délétion 22q11 qui voudrait connaître le risque de transmission génétique dans sa descendance pour prendre une décision de débuter ou non une grossesse. Là aussi, le couple a le choix entre les même quatre possibilités :

## **IV/ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE**

### **OBJECTIFS**

Ils sont nombreux au vu de la diversité des pathologies existantes. Seul un bilan initial et un suivi régulier permet de les préciser.

- Corrections chirurgicales des malformations si nécessaire.
- Prise en charge des pathologies pédiatriques.
- Prise en charge ORL
- Prise en charge des pathologies métaboliques et des déficits hormonaux.
- Prise en charge des pathologies infectieuses.
- Prise en charge des déficits immunitaires et des maladies auto-immunes.
- Prise en charge du retard du développement psychomoteur.
- Prise en charge des troubles du langage et de la parole.
- Prévention et prise en charge des troubles du comportement et des pathologies psychiatriques.
- Intégration socio-professionnelle la meilleure possible à l'âge adulte

### **PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS (ET MODALITÉS DE COORDINATION)**

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence (voir annexe 2)

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Les professionnels sont, médicaux, paramédicaux, psychologue, travailleurs sociaux, des centres médicaux-sociaux et du monde de l'éducation nationale, Tous les

professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les CAMSP, SESSAD et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte

Les Associations de patients ont toute leur place pour accompagner un patient dans sa prise en charge.

## **PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (PHARMACOLOGIQUE ET AUTRE)**

### **Prise en charge des cardiopathies**

#### **A/ Médicale**

A-1 Traitement médical des cardiopathies et de leur décompensation.

A-2 Prévention de l'endocardite bactérienne. Si le suivi des cardiopathies est du domaine du spécialiste, la prévention de l'endocardite doit faire partie de la prise en charge de proximité par le médecin généraliste ou le pédiatre. La prévention de l'endocardite est indiquée chez tous les patients porteurs de cardiopathie.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) donne ses recommandations de bonne pratique avec la mise en ligne d'un document détaillant les situations bucco-dentaires pour lesquelles la prescription des antibiotiques reste nécessaire ou, au contraire, à éviter.

*S'agissant des patients présentant une cardiopathie à risque modéré et les patients porteurs d'une prothèse articulaire, l'Afssaps précise que l'antibiothérapie prophylactique n'est plus indiquée pour les soins bucco-dentaires. Elle souligne toutefois que cette recommandation « ne remet pas en question la nécessité de réaliser un examen bucco-dentaire complet chez les patients candidats à la pose d'une prothèse articulaire, afin d'éliminer les foyers infectieux locaux ».*

*En ce qui concerne le groupe « Patients immunodéprimés », le risque infectieux est considéré comme lié à tout facteur responsable d'une immunodépression, qu'elle soit congénitale ou acquise. « En l'absence de critères objectifs, biologiques ou cliniques, permettant de l'évaluer, la décision d'inclure un patient dans cette catégorie de risque doit être prise en bonne intelligence entre, d'une part, le chirurgien-dentiste ou le stomatologue et, d'autre part, les médecins concernés » souligne l'Afssaps.*

*Voir les recommandations de l'AFFSAPS sur le site : l'Afssaps réactualise ses recommandations en odontologie. (30 septembre 2011)*

#### **B/ Chirurgicale**

La chirurgie cardiaque est toujours réalisée dans des centres chirurgicaux spécialisés dans le traitement des cardiopathies congénitales. Les interventions peuvent être palliatives ou correctrices en fonction de leur nature et de leur gravité. Elles peuvent être réalisées à la naissance ou à distance en fonction de la nature de la cardiopathie et de sa tolérance. Le suivi post-chirurgical varie en fonction de l'intervention réalisée. Il est du ressort du spécialiste. Ce suivi doit être continué dans de nombreux cas à l'âge adulte

Pour plus de renseignements, voir les PNDS sur les cardiopathies congénitales complexes : « Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire », Protocole national de diagnostic et de soins. « Truncus arteriosus », Protocole national de diagnostic et de soins « Transposition simple des gros vaisseaux »

## **Prise en charge des anomalies anatomiques et fonctionnelles du voile du palais et ORL et du langage**

### A/ Médicale et paramédicale

Les otites sero-muqueuses doivent être recherchées à chaque consultation et correctement traitées afin de ne pas entraîner de perte de l'audition. Les otites récurrentes qui ne guérissent pas totalement, nécessitent la pose d'aérateurs transtympaniques (diablos). Les baignades en piscine, peuvent être autorisées avec des précautions (utilisation de bouchons auriculaires).

Les rhinosinusites à répétition nécessitent des désinfections du nez une à plusieurs fois par jour dans la petite enfance pour diminuer l'encombrement nasal.

Prise en charge orthophonique (indispensable pour évaluer les déficits et encourager une communication précoce)

### B/ Chirurgicale

B-1 Prise en charge chirurgicale de la fente vélo-palatine ou labio-palatine. Il existe plusieurs protocoles, en général la chirurgie du voile (véloplastie) est préconisée vers 6 mois et elle est associée à la chirurgie sur la lèvre et le nez (chéilorhinoplastie) dans les cas de fente labio-palatine. La fermeture de la fente osseuse est envisagée entre 12 et 18 mois.

B-2 Prise en charge chirurgicale de l'incompétence vélo-pharyngée en fonction de l'anatomie, des reflux par le nez et de l'évolution orthophonique. L'insuffisance vélo-pharyngée peut nécessiter une intervention chirurgicale (vélopharyngoplastie) plusieurs techniques sont possibles en fonction du retentissement, de l'anatomie de la région et de l'équipe chirurgicale prenant en charge l'enfant.

B-3 Interventions ORL dans le cadre d'une pathologie otologique infectieuse ou inflammatoire (otites séreuses - complication des otites séreuses - mise en place très fréquente d'aérateurs trans-tympaniques ou diablos ou yoyos - parfois tympanoplastie - parfois appareillage auditif classique - plus rarement avec des prothèses auditives non conventionnelles). De manière générale, l'ablation des végétations adénoïdes ou une amygdalectomie peuvent avoir des conséquences très négatives sur les troubles du langage en les aggravant fortement. Ces indications chirurgicales doivent être prises en milieu ORL pédiatrique spécialisé après concertation multidisciplinaire des centres de référence ou de compétence.

Pour les troubles du langage, quasi constants, une prise en charge orthophonique précoce (avant l'âge d'un an avec une guidance parentale) est requise, La prise en charge concernant les troubles de la parole et plus particulièrement les troubles de l'articulation orthophonique nécessitent une collaboration entre les orthophonistes et les chirurgiens.

### **Traitements chirurgicaux des malformations en dehors des cardiopathies**

Les Malformations uro-génitales, imperforation de l'anus, hernie diaphragmatique, hernies ombilicale et inguinale, malrotation intestinale, maladie de Hirshsprung nécessitent l'intervention des services de chirurgie pédiatrique. Les décisions chirurgicales concernant ces complications rares et le suivi post-intervention sont du domaine du spécialiste et ne seront pas détaillé ici.

### **Prise en charge des hypocalcémies**

Supplémentation calcique et apports adéquats de vitamine D (1-alpha-hydroxy cholécalciférol), toujours associés à une surveillance précise du bilan phosphocalcique. Pour assurer le maintien du calcium sérique dans une valeur de faible à normale ( $\approx 2,00$  mmol/l). Les apports sont adaptés en fonction de la calciurie ( $<0,1$  mmol/kg/j) car il faut éviter de provoquer une hypercalciurie pouvant générer secondairement des calculs rénaux ou une néphrocalcinose.

Chez les patients avec une hypoparathyroïdie sévère une substitution du déficit de PTH pourrait être envisageable par la PTH recombinante dans l'avenir. Ces traitements relèvent d'une prescription et d'un suivi par les endocrinologues. En cas de convulsion associée, le traitement calcique peut être administré par voie veineuse avec une très grande précaution.

### **Prise en charge de déficit immunitaire**

En cas de pathologies infectieuses récurrentes chez un patient présentant un déficit immunitaire significatif il est nécessaire de prendre un avis pour sa prise en charge diagnostique et thérapeutique auprès d'un médecin d'un centre de référence ou de compétence spécialisé (liste actualisée sur [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)) et (annexe 3)

- Les vaccinations avec un virus vivant atténué peuvent être faites si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 400 cellules / $\mu$ Li
- En cas de déficit immunitaire avec répercussions sur les pathologies infectieuses récurrentes (en particulier respiratoires), des traitements prophylactiques antibiotiques peuvent être donnés.
- Les perfusions d'immunoglobulines restent exceptionnelles relèvent de la prescription par un centre de référence ou de compétence.

Exceptionnellement : greffe de thymus dans les déficits immunitaires très sévères (en centre de référence spécialisé, voir [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)).

## **Prise en charge des pathologies endocriniennes (hors hypoparathyroïdie)**

- Traitement des dysfonctionnements de la thyroïde
  - ▶ Hypothyroïdie par thyroxine
  - ▶ Hyperthyroïdie par les médicaments antithyroïdiens
- Traitement spécifique des maladies auto-immunes.
- Traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance en cas de déficit en GH avéré. Le traitement d'un enfant avec une petite taille sans déficit en hormone de croissance doit être évalué par un médecin endocrinopédiatre.

## **Prise en charge des problèmes pédiatriques communs**

- Traitement des troubles alimentaires et particulièrement du RGO.: mesures hygiéno-diététiques et compléments nutritionnels (lait AR anti régurgitations, épaississants), traitements anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons. Parfois il est nécessaire chez le nourrisson de mettre en place une alimentation naso-gastrique et d'y associer une intervention chirurgicale de type Nissen pour un RGO sévère avec fausses routes trachéo-bronchiques.
- Traitement de la constipation à tout âge, par des mesures diététiques en premier intention. Il importe d'éliminer une hypothyroïdie ou une maladie de Hirschsprung. Des traitements médicamenteux peuvent être prescrits en complément aux mesures diététiques.
- Traitement des TDAH si nécessaire, lorsqu'il existe un retentissement sur la scolarité ou les relations sociales. En première intention, des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales doivent être instaurées. A l'école, l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS) est souvent très profitable. Quand ces mesures correctives s'avèrent insuffisantes, en complément à ces mesures, un traitement par méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP®, Quasym LP®)) à une dose d'entrée de 0,3 mg par kilo de poids corporel peut être prescrit chez l'enfant âgé de plus de 6 ans. La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie. L'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue est limité par le respect des conditions d'utilisation. Les effets indésirables nécessitent une surveillance particulière (neuropsychiatrique, cardiovasculaire et cérébro-vasculaire). L'avis d'un cardiologue est obligatoire avant toute prescription. (voir les données de l'ANSM concernant le Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France : 17/07/2013)
- Traitement des troubles du sommeil (symptomatique, dans certaines situations mélatonine ou mélatonine à libération prolongée, traitement des apnées du sommeil). L'expérience clinique montre de très bons résultats avec une prescription de mélatonine (hormone naturelle) à petites doses (début à 1 mg avec possibilité d'augmenter à 2 ou 3 mg par paliers) trente minutes avant le coucher. Si l'enfant ne dort toujours pas avant minuit ou s'il se réveille de manière récurrente en milieu de nuit, la prise d'une deuxième

dose est possible. La prescription de Circadin®, mélatonine à libération prolongée dosés à 2 mg de mélatonine est indiquée dans cette situation mais très limitée du fait de son coût excessif et de son non remboursement par la sécurité sociale.

- Prise en charge des problèmes dentaires et ophtalmologiques,
  - Ophtalmologique : Troubles de la réfraction, strabisme, verres correcteurs, orthoptie.
  - Soins dentaires : Hygiène dentaire habituelle avec brossage, prise de fluor per os ou appliquée sur les dents, orthodontie
- Prise en charge orthopédiques : prise en charge des déformations, des anomalies de la statique vertébrale (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, appareillages orthopédiques, chirurgie, ...).

#### **Prise en charge du retard de développement psychomoteur**

Kinésithérapie / Des séances de kinésithérapie doivent être mise en place dès la constatation d'une hypotonie de l'enfant, souvent dès la première année de vie. La mise en place précoce de séances de kinésithérapie permet d'acquérir plus rapidement les étapes motrices de l'enfant : tenue de tête, de la station assise, passage assis-couché, déplacement en rampant, 4 pattes, station debout puis acquisition de la marche.

Orthophonie / Les séances d'orthophonie peuvent être débutées très tôt en cas de troubles de la déglutition chez le nouveau-né. Elles ont pour but de stimuler les praxies bucco-faciales, la succion et la déglutition. Secondairement, les séances d'orthophonie prendront en charge l'insuffisance vélo-pharyngée présente chez 70% des enfants, la déperdition nasale et les troubles de l'articulation. Elles peuvent commencer dès l'âge de 6 mois associées à une guidance parentale. Elles précèdent toujours et préparent à une éventuelle chirurgie (pharyngoplastie en général) La prise en charge orthophonique permet de lutter contre le retard de parole et de langage et favorise une meilleure acquisition d'un langage compréhensif précoce. La prise en charge orthophonique de fait en relation avec les équipes multidisciplinaires, ORL, chirurgien plasticien, maxillo-faciale,...

Psychomotricité / Une aide en psychomotricité permettra à l'enfant d'améliorer la motricité globale et fine et à mieux construire son schéma corporel.

Ergothérapie / Des aides en ergothérapie peuvent être nécessaires. Elles seront proposées si nécessaire par les structures de prise en charge comme les CAMSP ou les SESSAD.

Prise en charge selon la nécessité avec les orthoptistes et/ou orthodontistes,...

#### **Prise en charge des difficultés comportementales et cognitives**

L'aide d'un ou une psychologue est importante aussi bien pour le patient que pour sa famille (parents et fratrie)

Les nouvelles connaissances sur les particularités présentées par ce syndrome, et tout particulièrement la meilleure compréhension des déficits cognitifs qu'il engendre, permettent de proposer des interventions spécifiques aux difficultés observées (appelée également « remédiation cognitive »). Le principe général de ces remédiations est d'utiliser les points forts présents chez le patient pour l'aider à contourner les difficultés rencontrées liées à la délétion 22q11.

Cette prise en charge spécifique impose la réalisation d'un bilan neuropsychologique précis pour évaluer les difficultés qu'il faudra cibler et repérer les aptitudes qui seront utilisées pour aider la personne.

### **Problèmes psychiatriques et neurologiques de l'adolescent et de l'adulte**

Les traitements médicamenteux prescrits pour des troubles du comportement ou des maladies psychiatriques doivent être associés à une prise en charge « globale » des pathologies. Leur prescription nécessite une confrontation multidisciplinaire.

Traitements des troubles du comportement, des troubles anxiodepressifs. Une indication a été octroyée à Risperdal chez les enfants âgés de plus de 5 ans dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie. Pour les patients < 50 kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : Parkinsonisme, prise de poids, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

Traitements des troubles psychotiques. Dépistage et prise en charge précoce des maladies psychiatriques en avertissant la famille et le patient du risque accru de psychose en cas de prise de substances psychotropes (alcool, cannabis ou autres drogues). Les troubles psychotiques doivent être pris en charge par les pédo-psychiatres et les psychiatres d'adultes.

Prise en charge et traitement d'une maladie de Parkinson chez l'adulte.

### **Autres traitements**

Les besoins en traitements non spécifiques seront évalués à chaque consultation.

#### **Suivi régulier et prise en charge habituelle**

Prise en charge par les structures comme les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), les services d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), ou autres.

- Retard de développement, difficultés d'apprentissage, ...

Prise en charge précoce, programmes d'éducation spécialisée, comportant kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, remédiations cognitives, utilisation des objets connectés (tablettes tactiles), soutien psychologique, orthoptiste, orthodontiste.

Suivi de la scolarité, contact régulier entre les différentes équipes qui assurent la prise en charge et les apprentissages scolaires et la famille, utilisation des objets connectés (tablettes tactiles).

- Difficultés comportementales

Une prise en charge précoce des troubles du comportement est fortement préconisée, prise en charge psychologique, thérapies de groupe, remédiations cognitives ou thérapies comportementales.

- Aide parentale et à la famille
- Soutien familial, aide psychologique, informations sur les associations de familles (voir la liste des associations sur le site d'Orphanet : <http://www.orpha.net/>).

## **ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE (AU CAS PAR CAS)**

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi à un patient devenu adulte. Elle fait partie intégrante de la prise en charge globale de la maladie.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les informations données concernent l'explication du diagnostic, ses répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille, les conséquences médicales possibles du diagnostic de délétion 22q11 chez la personne atteinte et la planification de la prise en charge.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient. Les intervenants ne sont pas toujours les mêmes à chaque âge de la vie, d'où l'importance d'une équipe « pivot » qui doit assurer la continuité de la prise en charge tout au long de la vie du patient.

Prévention, prise en charge des troubles du comportement et des troubles psychiatriques graves.

Les centres de référence et de compétence peuvent assurer et/ou coordonner cette prise en charge et la surveillance régulière du patient en relation avec les professionnels de proximité (pédiatre, médecin généraliste, paramédicaux de proximité, ...).

## **RE COURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS**

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou

de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre de la filière AnDDI-RARE. (Voir la liste des Associations qui peuvent être impliquées dans l'aide aux familles et dans les coopérations avec les professionnels et les centres de prise en charge)

## **V/ SUIVI**

### **OBJECTIFS**

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique de la délétion 22q11. Les objectifs thérapeutiques sont donc de :

- Corriger et prendre en charge les malformations congénitales.
- Surveiller et prendre en charge les pathologies endocriniennes, hématologiques, immunitaires et infectieuses.
- Surveiller et prendre en charge les déficits sensoriels (ORL, ophtalmologie).
- Surveiller et prendre en charge les troubles de phonation (chirurgiens : maxillo-facial et/ou plasticien, ORL, orthophoniste)
- Surveiller et prendre en charge le développement psychomoteur.
- Organiser la prise en charge éducative.
- Surveiller et prendre en charge les troubles du comportement et les pathologies psychiatriques.
- Suivre les patients à l'âge adulte pour les pathologies qui leur sont spécifiques (pathologies médicales et psychiatriques).

Ces objectifs nécessitent une coordination de la prise en charge et une collaboration entière de la famille et des professionnels assurant la prise en charge de proximité. Il faut pour cela :

- Informer les patients sur l'évolution des connaissances,
- Informer le médecin traitant,
- Inciter à la prise en charge régulière des comorbidités,
- Accompagner les périodes importantes du développement : début de la scolarité, suivi des apprentissages, adolescence, passage de l'enfance à l'âge adulte.

## Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre d'un centre de référence ou de compétence prenant en charge les anomalies du développement (voir site internet de la FéCLAD). Le suivi est mis en place en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant et les médecins spécialisés en fonction des pathologies présentes. Le suivi implique aussi des liens étroits avec tous les professionnels assurant la prise en charge paramédicale, psychologique, sociale et éducative.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire et fait intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines : pédiatre, pédopsychiatre, généticien clinicien, cardiologue, neurologue, ORL, chirurgien maxillo-facial (et/ou plasticien), immunologue, néphrologue, ophtalmologue, endocrinologue, orthopédiste, chirurgien-dentiste, psychiatre, hépato-gastro-entérologue, radiologue, biologiste, rhumatologue, médecin scolaire, médecin de médecine physique et rééducation,
- D'autres professionnels et paramédicaux : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, éducateur, orthodontiste, orthoptiste, assistant social,
- Des professionnels non médicaux : éducateur, enseignants généraux et spécialisés de l'éducation nationale ou des centres médicaux pédagogiques (IME, IMPro, ...).

## RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS

Le rythme varie en fonction de l'âge du patient.

✓ Un examen systématique au moins tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis annuel est nécessaire par le pédiatre ou le médecin de famille, plus souvent en cas de complications associées. Pour rappel, neufs consultations sont prévues au cours de la première année de vie, prises en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 mois et 1 an ; puis, trois consultations sont prévues au cours de la deuxième année puis deux fois par an jusqu'à six ans.

✓ Pendant les premières années de vie, la surveillance ORL et auditive doit être effectuée chaque année, adaptée en cas d'otites répétées ou de déficit auditif à un rythme des consultations fixé par le médecin ORL. Le rythme des consultations n'est pas défini avec précision par les recommandations internationales. Le rythme du suivi ORL pour les enfants avec délétion 22q11 proposé par les centres de référence maladies rares sur les affections sensorielles auditives en France demande de tenir compte de la variabilité des infections en fonction de la période de l'année (hiver / été). Entre 12 mois de vie et 6 ans, la pathologie la plus fréquente est l'otite séro-muqueuse. Celles-ci entraîner dans 1/3 des cas une surdité de transmission de plus de 30 dB, qui gêne le développement langagier. L'importance de l'épanchement dépend de la période de l'année où l'enfant est vu. Il est classique, surtout dans le sud, d'avoir une amélioration l'été. Voir les enfants une fois par an avec une

audiométrie faite uniquement en juin, juillet, aout fait prendre le risque de laisser un enfant avec un déficit auditif durant la période hivernale avec des conséquences langagières. La proposition des centres ORL est donc de voir ces enfants obligatoirement pendant la période hivernale voir deux fois par an (été, hiver) pour être sûr d'un bon suivi. Au-delà de 6 ans, les otites séreuses ont tendance à se calmer d'où l'espacement de la surveillance.

- ✓ Un bilan orthophonique systématique doit être fait pour les périodes clés du développement (société française de pédiatrie)

Entre 3 et 4 ans en cas d'absence de langage compréhensible par les personnes non familières, d'absence de structure grammaticale (trois mots dont un verbe associé à 3 ans), de troubles de la compréhension, de bégaiement

Entre 4 et 5 ans devant tout retard, le bilan orthophonique peut être indiqué pour faire une évaluation quantifiée des troubles de l'expression et des troubles de la compréhension. En cas de retard sur l'expression et en l'absence évidente de retard ou de trouble sur la compréhension, des conseils aux parents et une simple surveillance sont justifiés, avec un réexamen de l'enfant 3 à 6 mois plus tard. Le bilan orthophonique sera prescrit devant la persistance des troubles

A 5 ans, Le bilan orthophonique est justifié devant tout trouble du langage oral.

A 6 ans, si le médecin (traitant ou de santé scolaire) a dépisté, lors de l'examen systématique de la 6e année, que l'enfant n'a pas les prérequis à l'apprentissage, prescrit un examen d'aptitude à l'acquisition du langage écrit.

A 7 ans, Lors de la 2e année d'apprentissage de la lecture et au-delà, devant un retard ou des difficultés d'acquisition de lecture, et devant tout trouble du langage oral et de l'écriture

- ✓ Dans les cas de fente labio-palatine, ou palatine à partir de 18 mois est conseillée une surveillance de la phonation. Evaluation orthophonique annuelle au tous les 2 ans en fonction des résultats de la chirurgie palatine ou vélopharyngée.
- ✓ Dès l'arrivée des dents temporaires il est judicieux un suivi pédodontique en présence de dysplasie de l'émail et le risque de développement des caries.
- ✓ En cas de pathologies spécifiques, le rythme des consultations est fixé par le centre qui gère la pathologie précise.

Plusieurs propositions de suivi ont été publiées (DM McDonald-McGinn – chap 20 in Management of Genetic Disorders, 3rd Ed, 2010, AS Bassett, J Ped 2011, Habel Eur J Ped 2014, Fung Genet in Med 2015, Consensus document on 22q11 deletion syndrom, MaxAppeal), sans qu'il n'y ait de consensus univoque international, en particulier la surveillance biologique tout au long de la vie du patient. Si le patient est suivi dans un centre de référence de la FéCLAD, le médecin référent restera juge de l'opportunité de réaliser les examens de suivi proposés. Si le patient est suivi par un non-spécialiste, les propositions de suivi doivent assurer normalement une sécurité pour la personne.

De la naissance à 5 ans	Suivi Pédiatrique	Evaluation	Suivi Spécialiste
<b>Naissance à 1 mois</b>	Consultation de pédiatrie, consultation ORL pédiatrique et Plasticien enfant, consultation Cardiopédiatre	Bilan initial, malformatif et biologique	Bilan ORL avec Otoémissions et PEA, examen Ophtalmologique
<b>2 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	
<b>3 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	
<b>4 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	
<b>5 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	
<b>6 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	Examen ORL pédiatrique et chirurgien plasticien/chirurgien maxillo-facial pédiatrique
<b>9 mois</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général	
<b>1 an</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Bilan calcique et immunitaire	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique
<b>1 an et demi</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Apnées du sommeil	Examen ORL, 1ère guidance orthophonique dans les Centres de référence ou compétence de fente labio-palatine
<b>2 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Apnées du sommeil. Cognitif et langage. Bilan calcique, thyroïdien et immunitaire	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique, 2ème guidance orthophonique dans les Centres de référence ou compétence de fente labio-palatine
<b>2 ans et demi</b>		Evaluation du développement général	Examen ORL
<b>3 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Apnées du sommeil. Cognitif et langage. Bilan calcique, thyroïdien et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique, 3ème guidance orthophonique dans les Centres de référence ou compétence de fente labio-palatine
<b>3ans et demi</b>		Evaluation du développement général	Examen ORL, Bilan orthophonique individuel au cours de la petite section maternelle
<b>4 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif et langage. Bilan calcique et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique
<b>4 ans et demi</b>		Evaluation du développement général	Examen ORL
<b>5 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Apnées du sommeil. Cognitif et langage. Bilan calcique, thyroïdien et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique

**Tableau I** : Suivi des enfants de la naissance à l'âge de 5 ans.

De 5 ans à 12 ans	Suivi Pédiatrique	Evaluation	Suivi Spécialiste
<b>5 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Apnées du sommeil Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL et chirurgien plasticien enfant, examen Ophtalmologique
<b>Sans et demi</b>		Evaluation du développement général	Examen ORL
<b>6 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL, examen Ophtalmologique
<b>7 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage, Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL
<b>8 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL, examen Ophtalmologique
<b>9 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL
<b>10 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL, examen Ophtalmologique
<b>11 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL
<b>12 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Nutrition. Obésité. Puberté. Cognitif, Comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes). Vaccinations	Examen ORL. examen Ophtalmologique

**Tableau II** : Suivi des enfants de l'âge de 5 ans à 12 ans.

De 12 ans à l'âge adulte	Suivi Médicale	Evaluation	Suivi Spécialiste
<b>12 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Nutrition. Obésité. Puberté. Cognitif, Comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes), Vaccinations	Examen ORL. examen Ophtalmologique
<b>13 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Obésité. Puberté. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires
<b>14 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires
<b>15 ans</b>	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL. Soins dentaires
<b>16 ans</b>	Consultation médicale	Evaluation du développement général. Obésité. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie) et immunitaire (si anomalies persistantes)	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires. Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence
<b>17 ans</b>	Consultation médicale	Evaluation du développement général. Obésité. Apnées du sommeil. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie)	Examen ORL. Soins dentaires
<b>18 ans</b>	Consultation médicale	Evaluation du développement général. Obésité. Cognitif, comportement et langage. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie), vaccinations	examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires. Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence
<b>Adulte : chaque 2 an</b>	Consultation médicale	Evaluation du développement général. Obésité. Comportement. Intégration sociale et professionnelle. Apnées du sommeil. Bilan calcique, thyroïdien (si suspicion d'hypothyroïdie)	Examen ORL. Soins dentaires. Evaluation troubles psychologiques.

**Tableau III** : Suivi des enfants de l'âge de 12 ans à l'âge adulte

## Annexe 1

### Liste des participants

Ont participé à l'élaboration du PNDS : l'ensemble des CLAD de la filière AnDDi-Rare.

#### Rédacteurs

- Pr Pierre SARDA, Hôpital Arnaud de Villeneuve et CLAD « Anomalies du Développement – Sud Languedoc-Roussillon », CHRU Montpellier.

#### Groupe de travail multidisciplinaire

Ensemble de la FéCLAD

- **Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU**, Hôpital Jeanne de Flandre & CRMR « Anomalies du Développement – Nord », CHRU Lille.
- **Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE**, Hôpital d'Enfants & CRMR « Anomalies du Développement – Est », CHRU Dijon.
- Pr. Patrick EDERY, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « Anomalies du Développement – Rhône-Alpes-Auvergne », CHRU Bron Lyon.
- Dr Christine FRANCANNET, Hôtel Dieu & CRMR « Anomalies du Développement – Rhône-Alpes-Auvergne », CHRU Clermont-Ferrand.
- **Pr Nicole PHILIP**, Hôpital de La Timone & CRMR « Anomalies du Développement – Sud PACA », CHRU Marseille.
- **Pr Alain VERLOES**, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « Anomalies du Développement – Ile de France », CHRU Paris.
- **Pr Didier LACOMBE**, Hôpital Pellegrin & CRMR « Anomalies du Développement – Sud-Ouest », CHRU Bordeaux.
- **Pr Sylvie ODENT**, Hôpital Sud & CRMR « Anomalies du Développement – Sud-Ouest », CHRU Rennes.
- **Dr Caroline DEMILY**, Centre hospitalier le Vinatier, Pôle Ouest Psychiatrie Adulte, CHRU Lyon.
- Dr Nizar MAHLAOUI, Unité d'Hémato-Immunologie et Rhumatologie pédiatrique, CRMR «CEREDIH », Hopital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris.
- **Dr Eva GALLIANI** centre de référence dédié aux Malformations de la face MAFACE. Hôpital universitaire Necker-Enfants malades 149 rue de Sèvres – 75743 Paris
- **Françoise NEUHAUS** Présidente de l'Association Génération 22 France. 34 rue du Docteur Blanche 75016 Paris

## **Groupe de lecture**

- **Dr Marie Josée PEREZ** Service de génétique et CLAD « Anomalies du Développement – Sud Languedoc-Roussillon », Hôpital Arnaud de Villeneuve CHRU Montpellier
- **Dr Véronique SOUPRE** Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75743 Paris
- Dr Laurence PERRIN Hôpital Robert DEBRE & CRMR « Anomalies du Développement – Ile de France », CHRU Paris
- **Pr Michel MONDAIN** Centre de référence Affections Sensorielles Génétiques. Hopital Guy de Chauliac CHRU Montpellier
- **Mme Claire CIANNI**, psychologue, Service de génétique et CLAD « Anomalies du Développement – Sud Languedoc-Roussillon », Hôpital Arnaud de Villeneuve CHRU Montpellier
- Mme Sandrine DAUGY Association Génération 22 France. 34 rue du Docteur Blanche 75016 Paris

## Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 2

### Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

#### 1/ Centres de référence Anomalies du Développement (FéCLAD)

- Région Île-de-France (Coordonnateur Pr VERLOES) : Département de Génétique, CHRU Robert Debré, 37, boulevard Séurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 53 42
- Région Sud-Ouest (Coordonnateur Pr LACOMBE) : CHRU de Bordeaux, Service de Génétique médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX – Tél. : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
- Région Nord (Coordonnateur Pr MANOUVRIER) : Hôpital Jeanne de Flandre, rue Pierre Decoulx, 59037 Lille CEDEX France – Tél. : 03 20 44 49 11
- Région Ouest (coordonnateur Pr ODENT) : CHRU de Rennes – Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie – BP 90347 – 35203 Rennes CEDEX 2 – Tél. : 02 99 26 67 44
- Région Sud-PACA (Coordonnateur Pr PHILIP) : Département de Génétique Médicale – CHU Timone – Enfants – 7<sup>e</sup> étage -13385 Marseille CEDEX 05 – Tél. : 04 91 38 67 49
- Région Sud-Languedoc-Roussillon (Coordonnateur Pr SARDA) : Hôpital Arnaud de Villeneuve – Département de Génétique Médicale – 371, avenue du Doyen Gaston Giraud -34295 Montpellier CEDEX 5 – Tél. : 04 67 33 65 64
- Région Est (Coordonnateur Pr OLIVIER-FAIVRE) : Centre de Génétique – Hôpital d'Enfants -10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny – BP 77908 – 21079 Dijon CEDEX – Tél. : 03 80 29 53 13
- Région Centre-Est (Coordonnateurs Pr EDERY, Dr FRANCANNET) : CHRU de Lyon – Groupement Hospitalier Est (GHE) – Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) – 59, boulevard Pinel – 69500 Bron – Tél. : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41

#### 2/ Centres de compétence « Anomalies du Développement »

- Services de génétique de Toulon / Toulouse / Le Mans / Rouen / Antilles / Réunion

#### 3/ Centres de références DéfiScience

- Pr. Vincent DES PORTES Service de neurologie pédiatrique. Hôpital Femme Mère Enfant - 5<sup>ème</sup> étage. CHU de Lyon HCL - GH Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON

- Dr. Delphine HERON. Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 Paris

4/ Associations de patients :

- **Génération 22** - Association des personnes atteintes d'une microdélétion 22q11 et leur famille

Génération 22 - 16, rue de Rivoli 75004 PARIS France (Association micro délétion 22q11)

- **Valentin** - Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

52, La Butte Églantine 95610 ÉRAGNY France

- **Connect22.ch**

Chemin de Passoret 17 1234 VESSY Suisse

- **Relais 22 asbl**

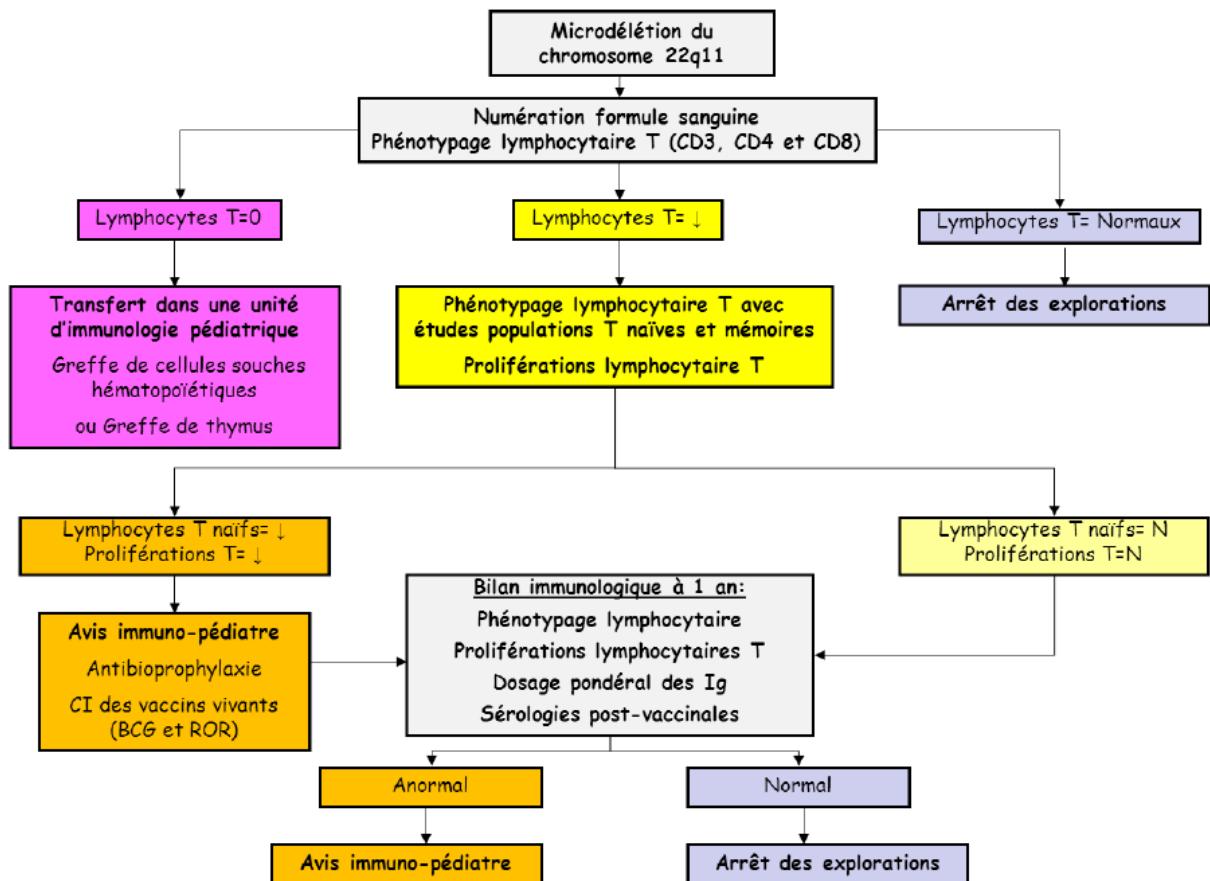
Avenue des Ortolans 62 1170 BRUXELLES Belgique

## Annexe 3

### Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique / génétique

Arbre décisionnel pour la prise en charge du déficit immunitaire (données CEREDIH) et carnet de vaccinations

Schéma 1 : Arbre décisionnel (d'après C. Picard)



## Schéma 2 : Calendrier vaccinal

Age approprié	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	24 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Diphthérie Tétanos Poliomyélite											
Coqueluche											
Hib Haemophilus influenzae type b											
Pneumocoque											
Méningocoque C											
ROR						En fonction des tests immunitaires					
BCG	NON					En fonction des tests immunitaires					
Papillomavirus Humaine (HPV)											Chez les filles
Hépatite B		Si risque									



Vaccins recommandés dans TOUS les cas



Vaccins vivants contre indiqués en cas de déficit immunitaire, autorisés si bilan immunitaire normal (après avis spécialisé).

## Annexe 4

### Courbes de croissance pour le syndrome de délétion 22q11

Nous remercions les auteurs de la publication qui nous ont autorisés à présenter les courbes ci-dessous :

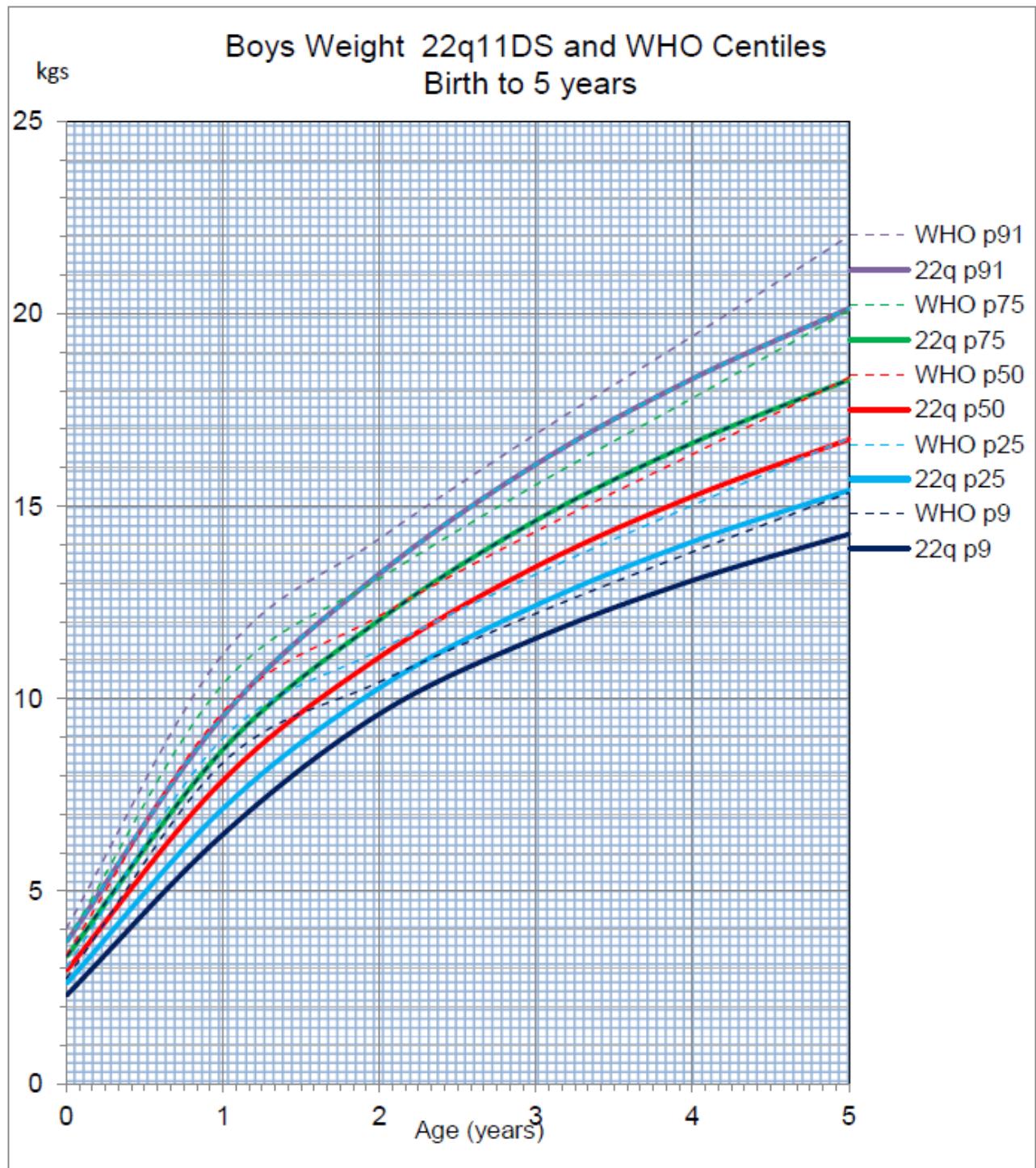
Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. Am J Med Genet A. 2012 Nov; 158A (11):2665-71.

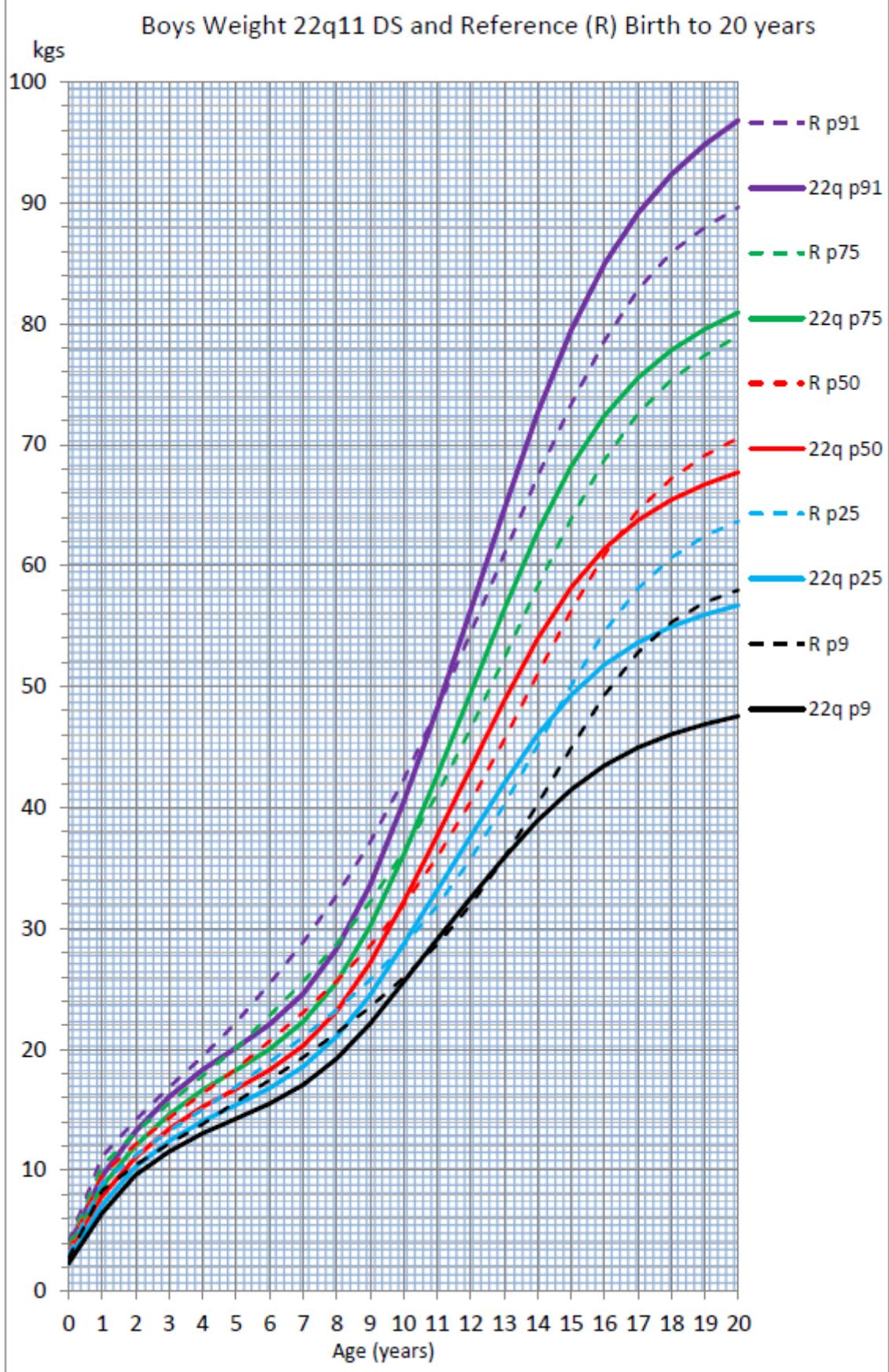
A collaborative study between Great Ormond Street Hospital for Children London (GOSH), and Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) to produce five centile (9th, 25th, 50th, 75th, 91st) lines for weight, height, body mass index (BMI) and head circumference of Caucasian subjects.

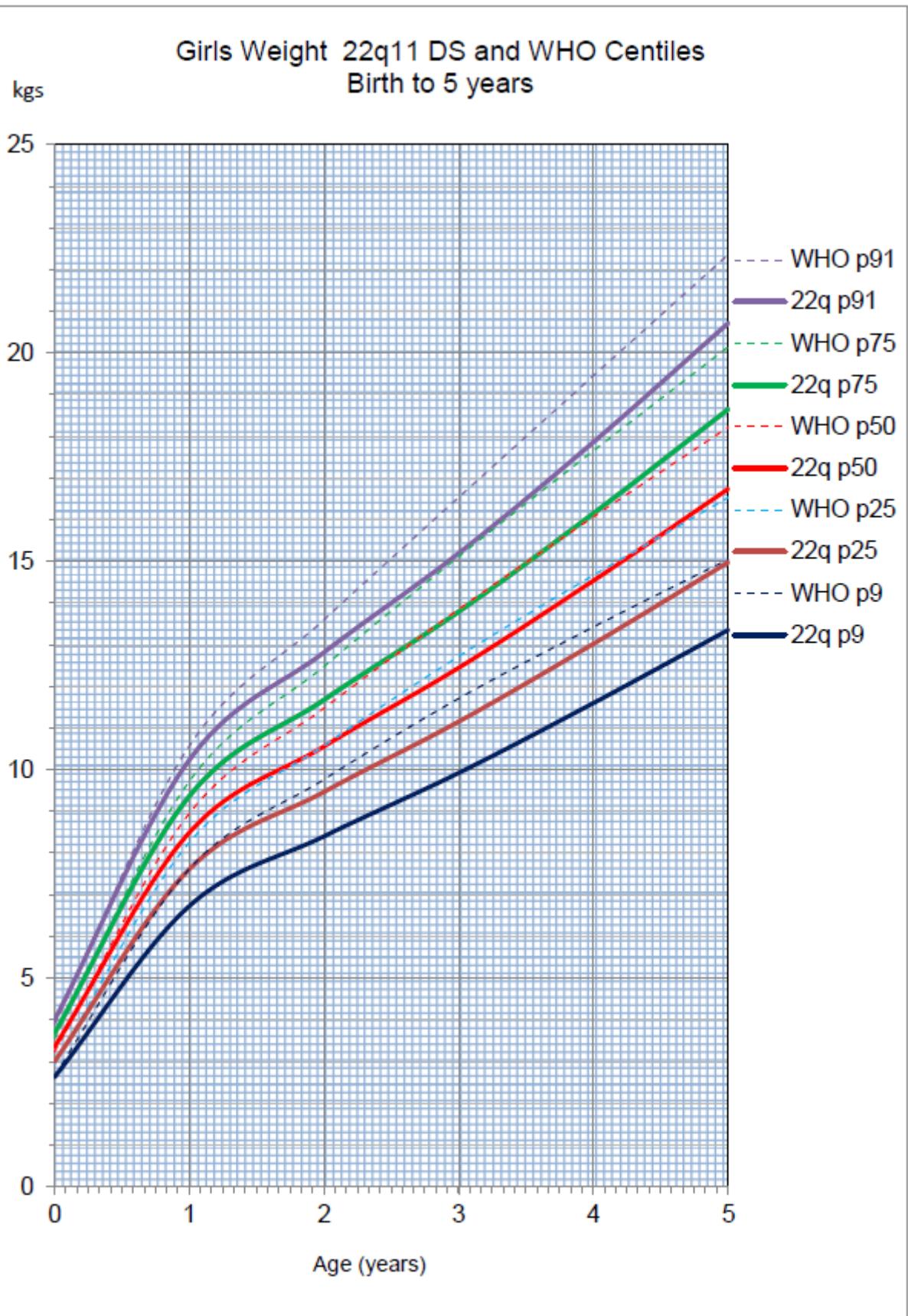
Weight and height are plotted against WHO Reference centiles birth to 5 years alone and combined with US CDC 2000 Reference centiles 5 to 20 years, BMI from 2 to 20 years. Head circumference is plotted against WHO Reference centiles from birth to 5 years alone and combined with UK Reference centiles 5 to 20 years.

CHOP-GOSH Growth charts for 22q11 deletion syndrome.

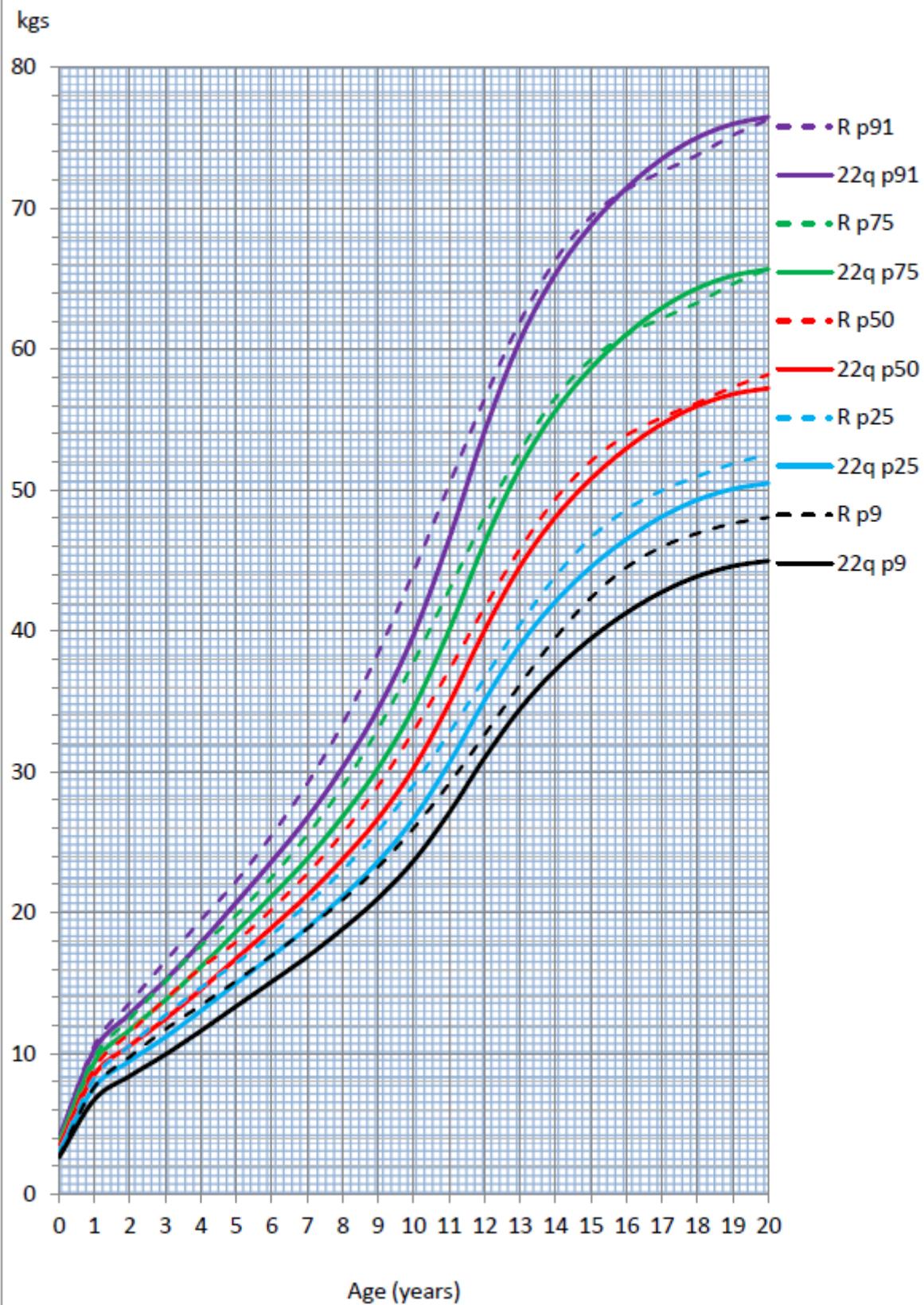
22q11 Deletion Syndrome (22q11DS) solid lines, US and UK Reference (R) dotted lines.

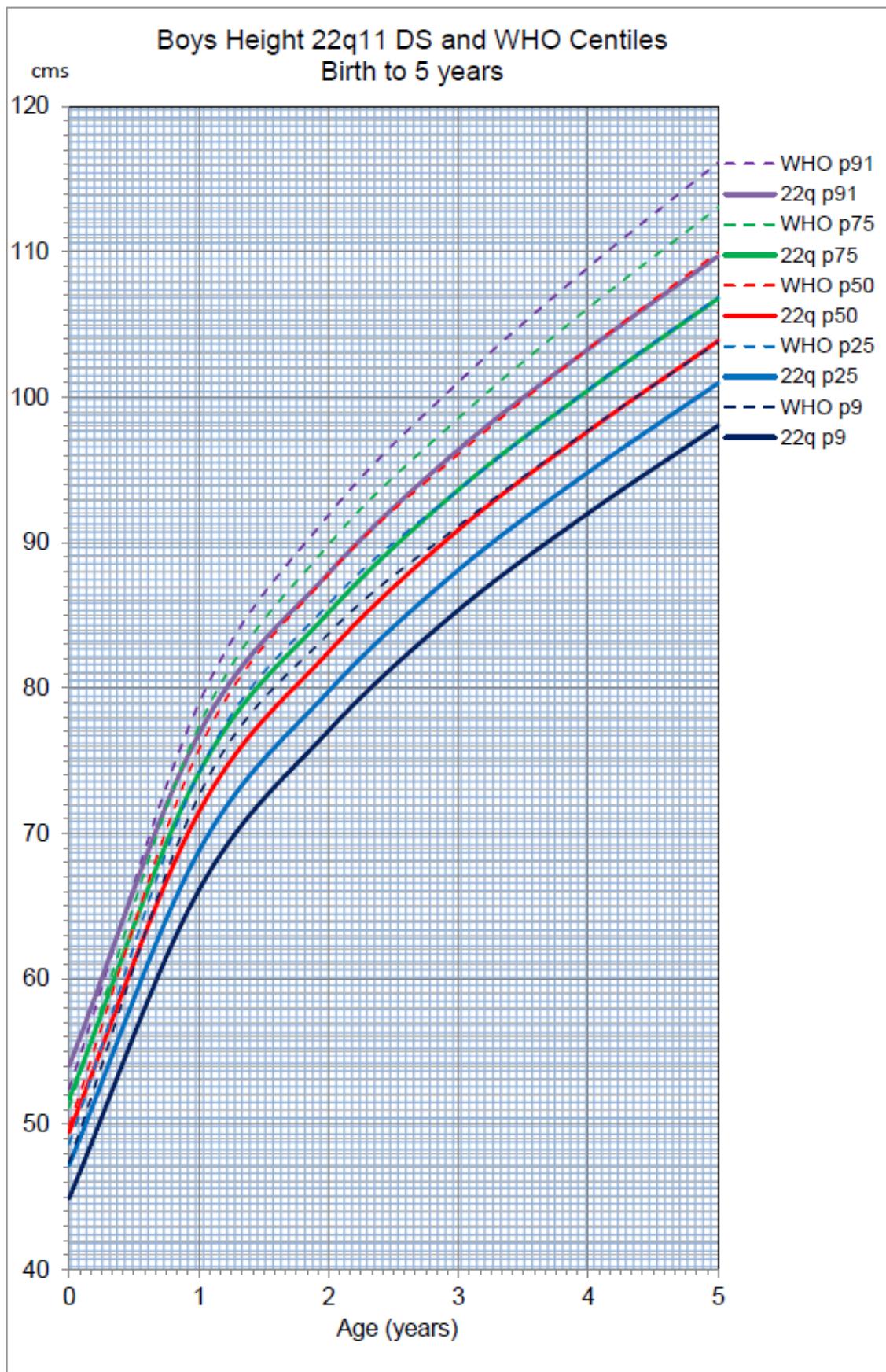


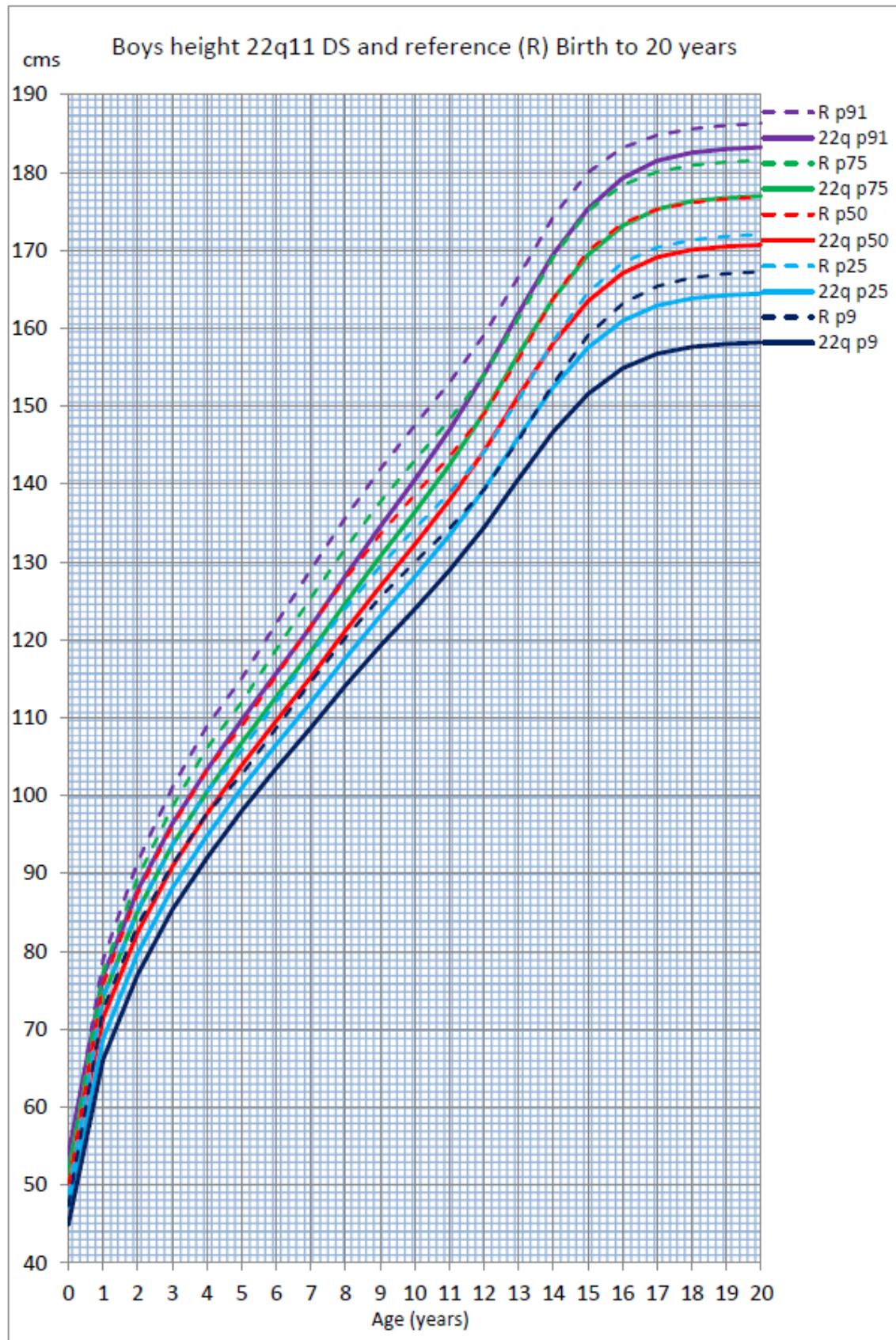




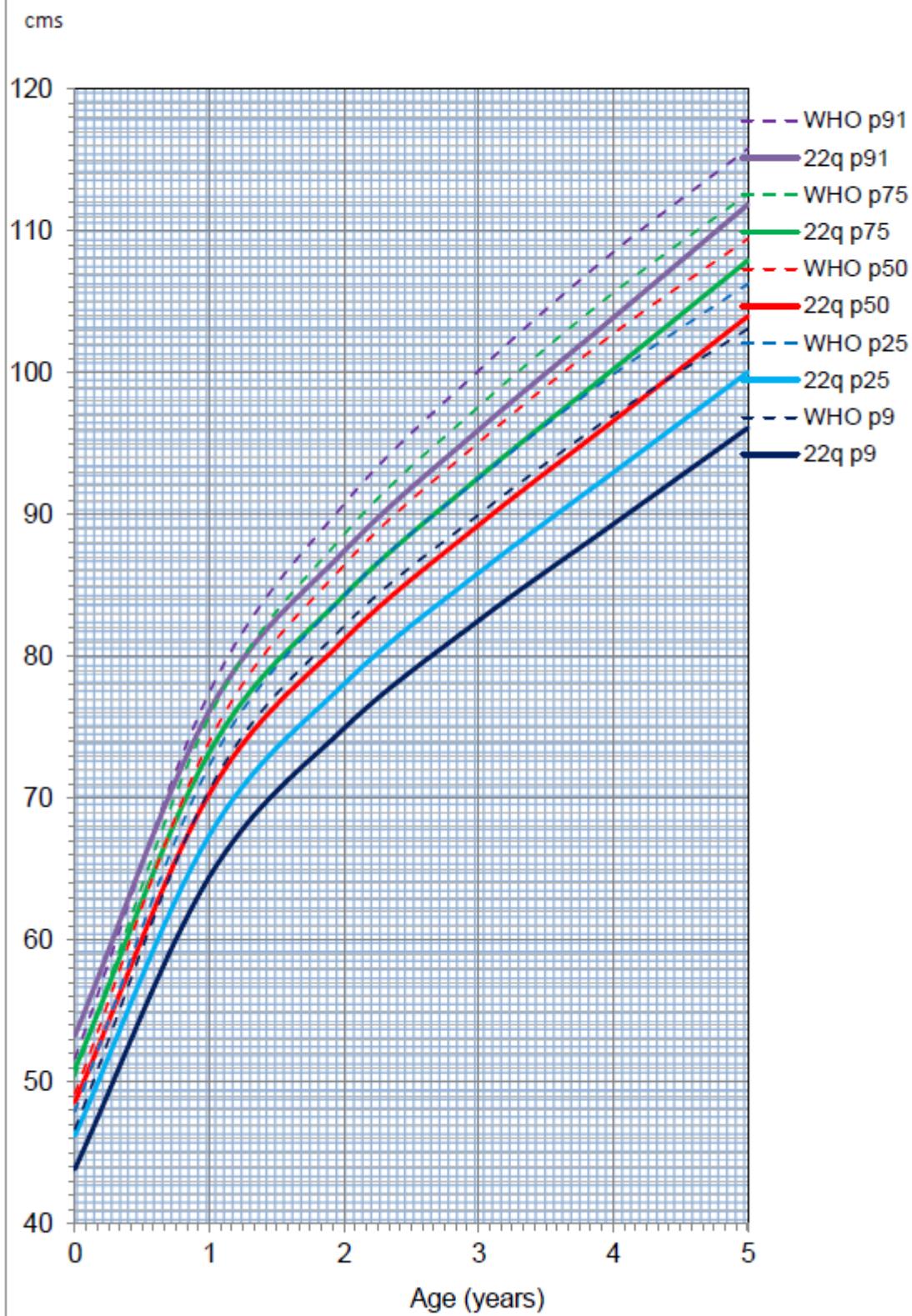
Girls Weight 22q11 DS and Reference (R) Birth to 20 years



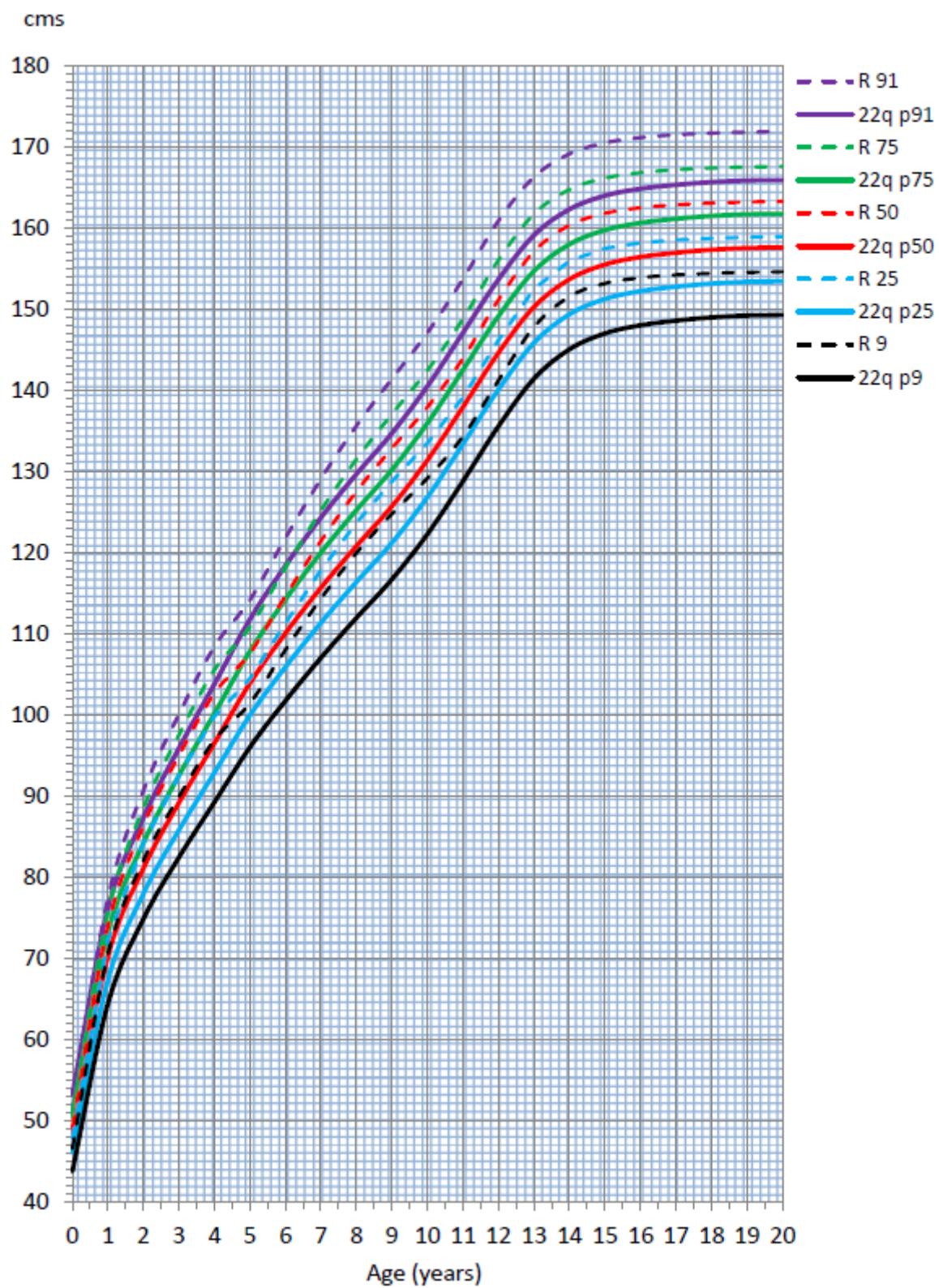


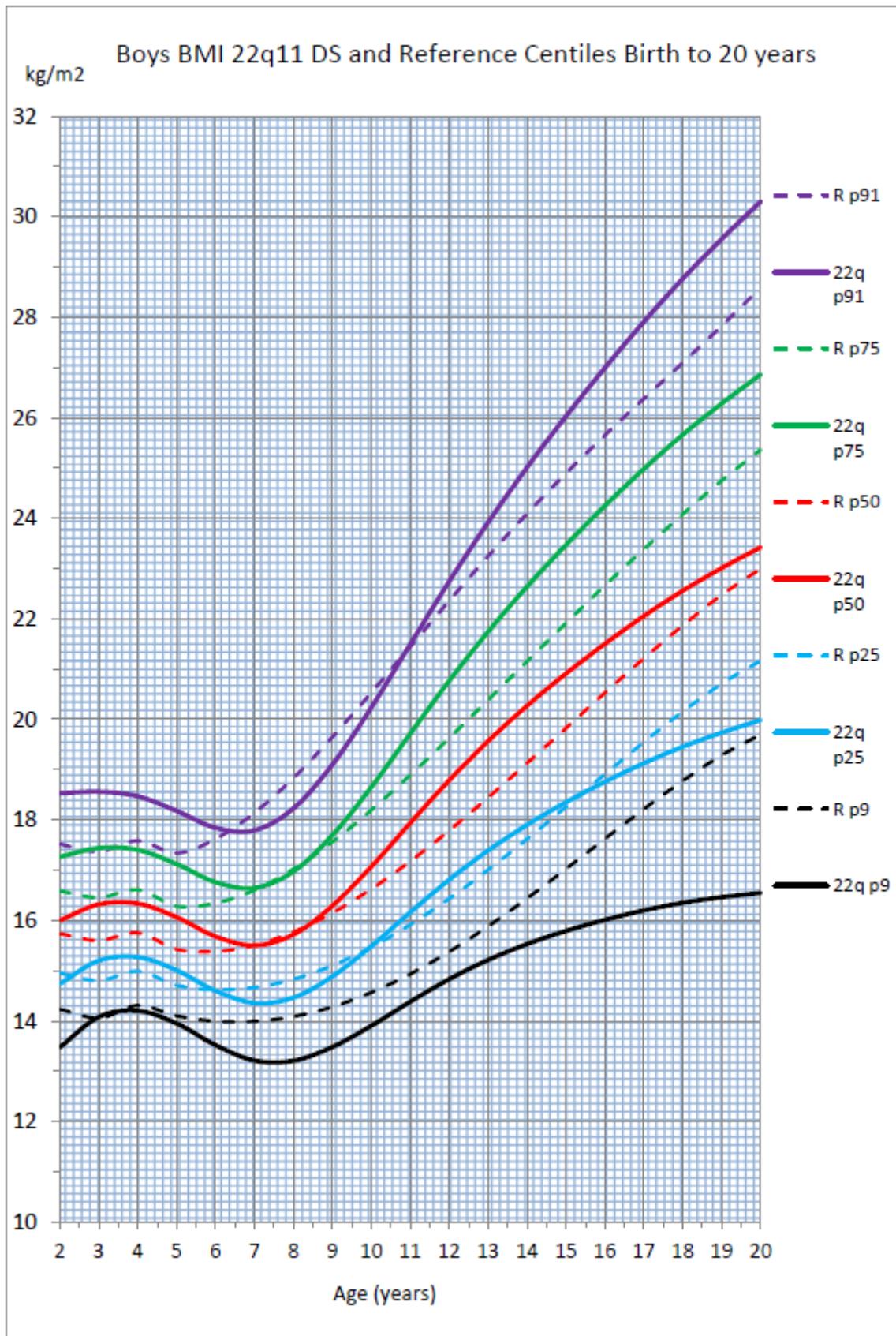


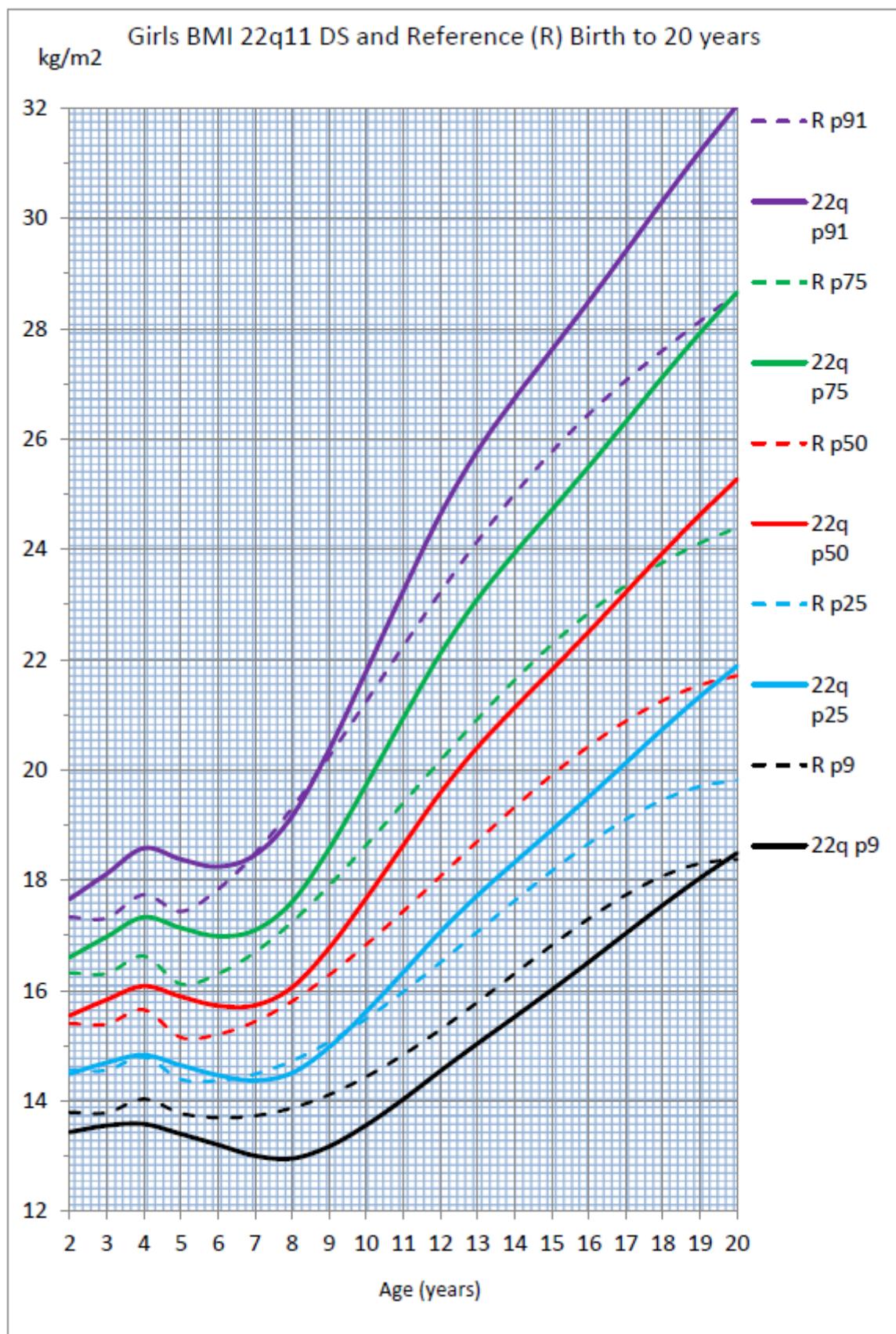
Girls Height 22q11 DS and WHO Centiles  
Birth to 5 years



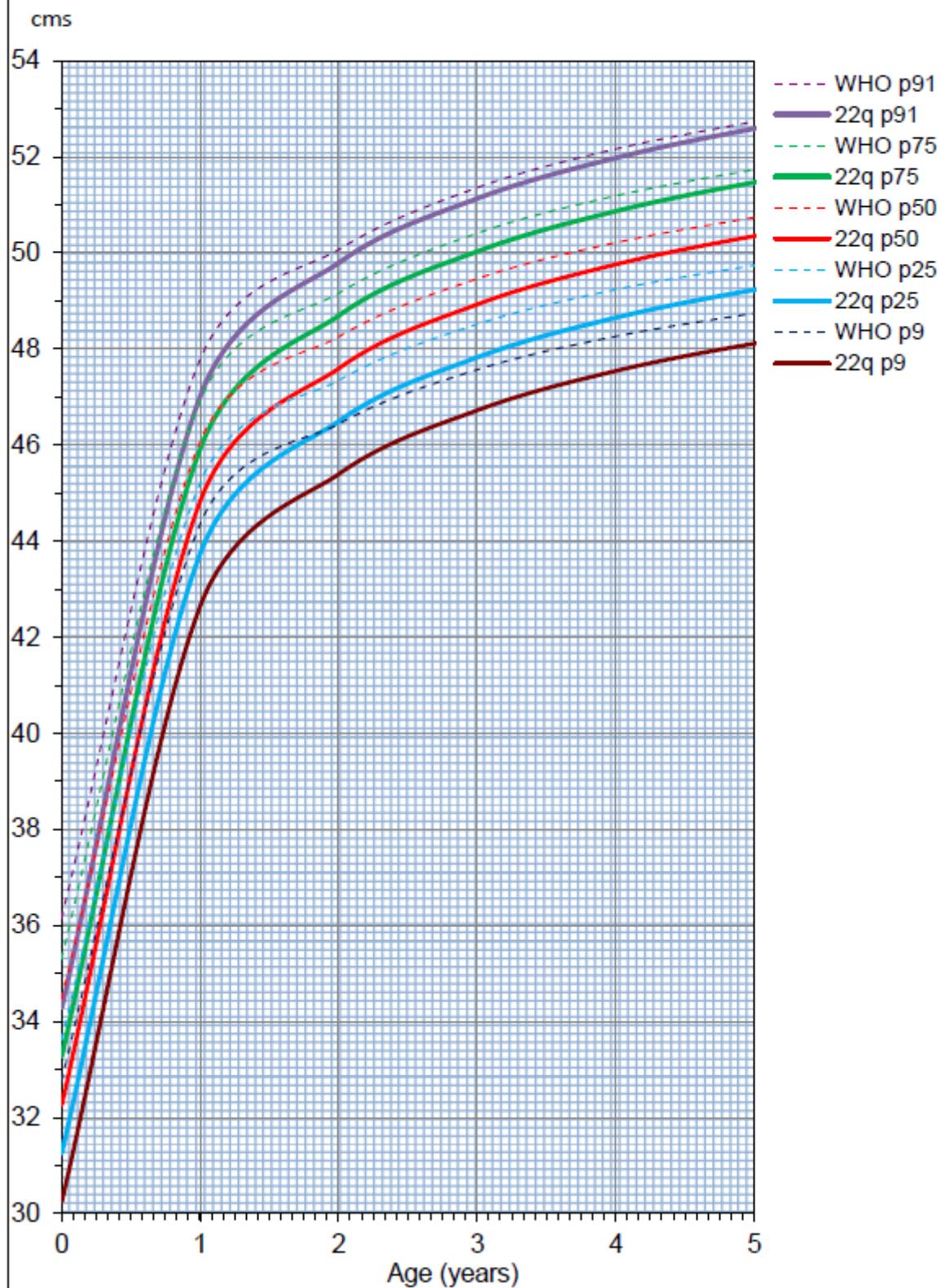
Girls Height 22q11 DS and Reference Centiles Birth to 20 years



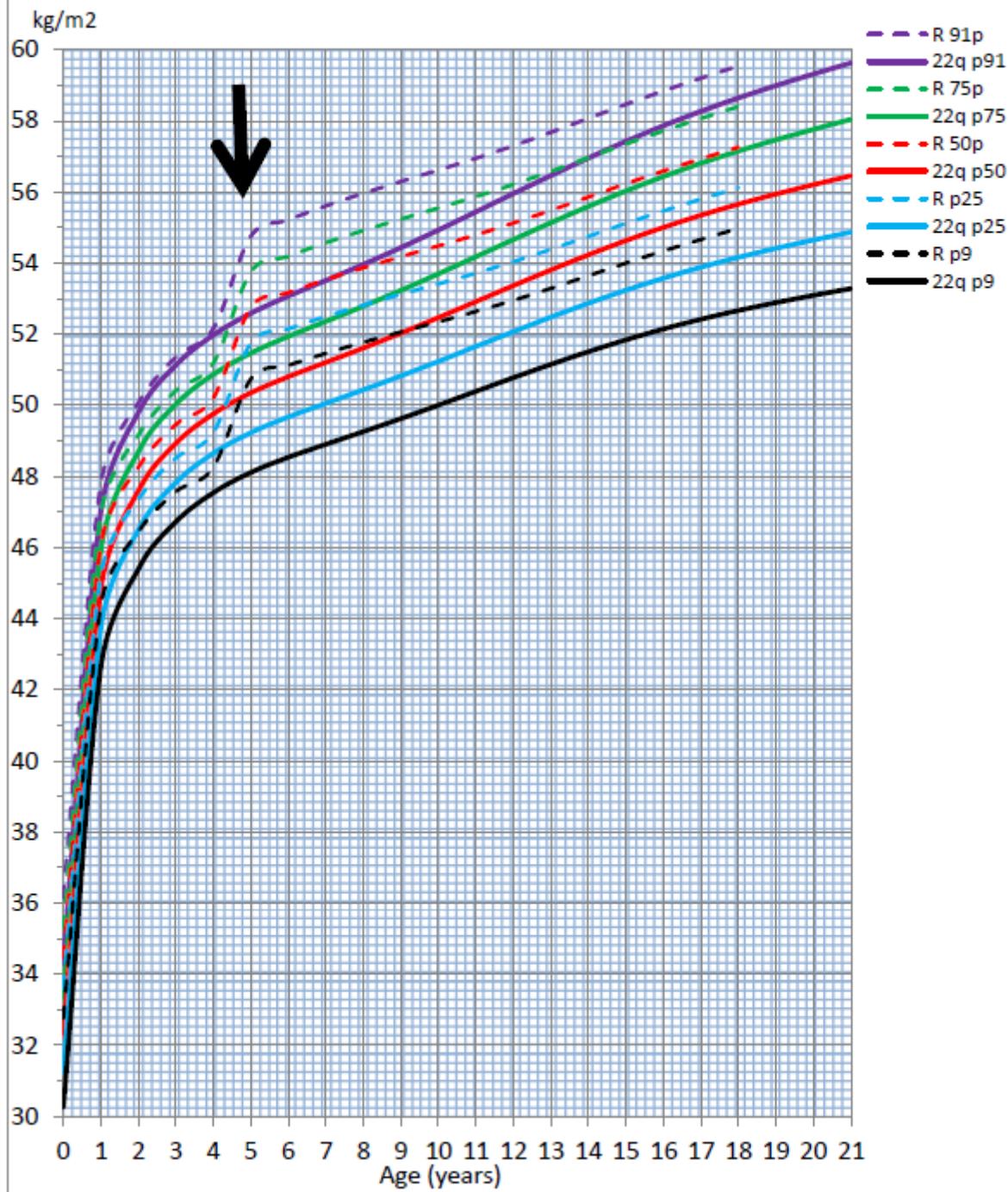




Boys Head Circumference 22q11DS and WHO centiles  
Birth to 5 years

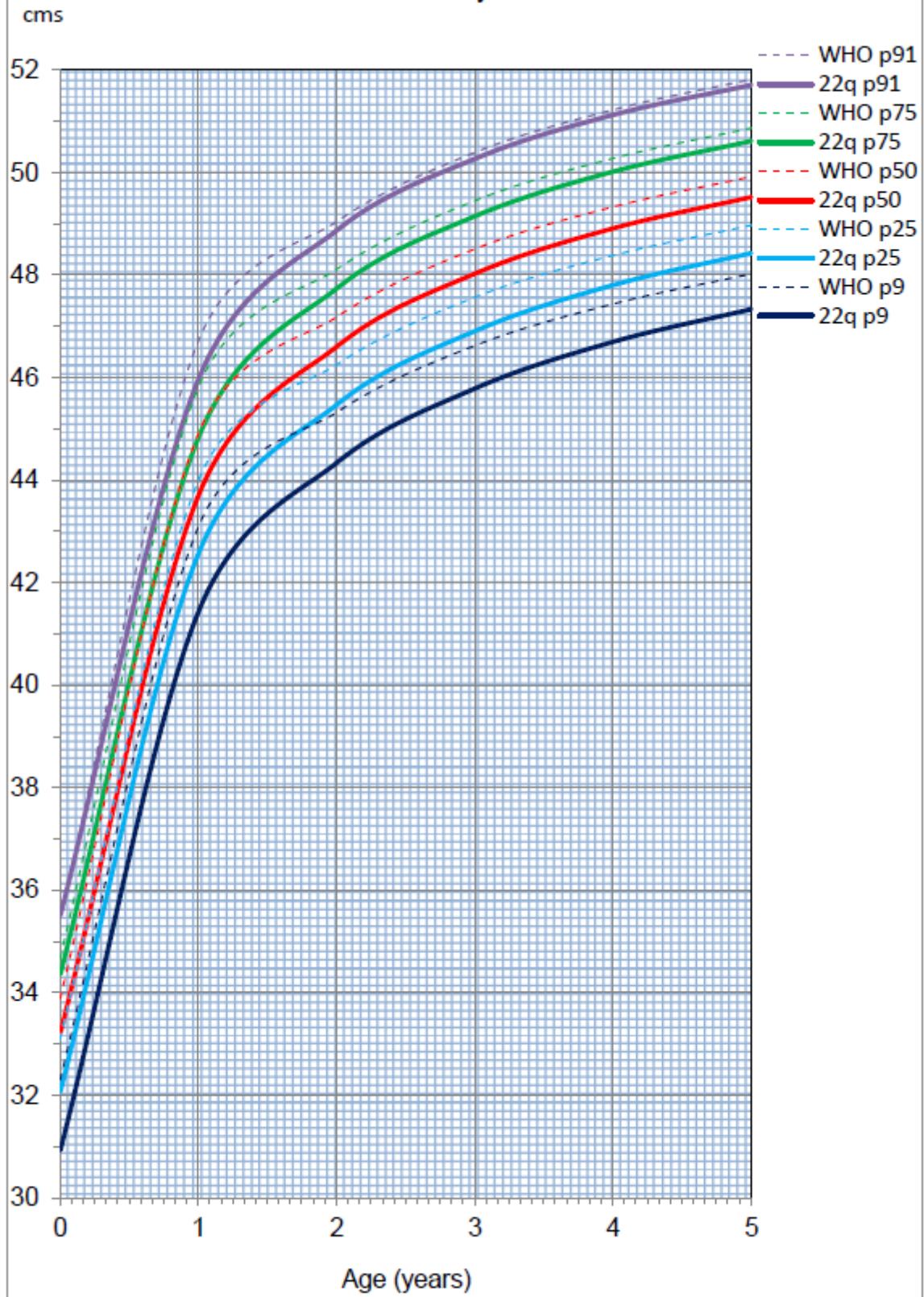


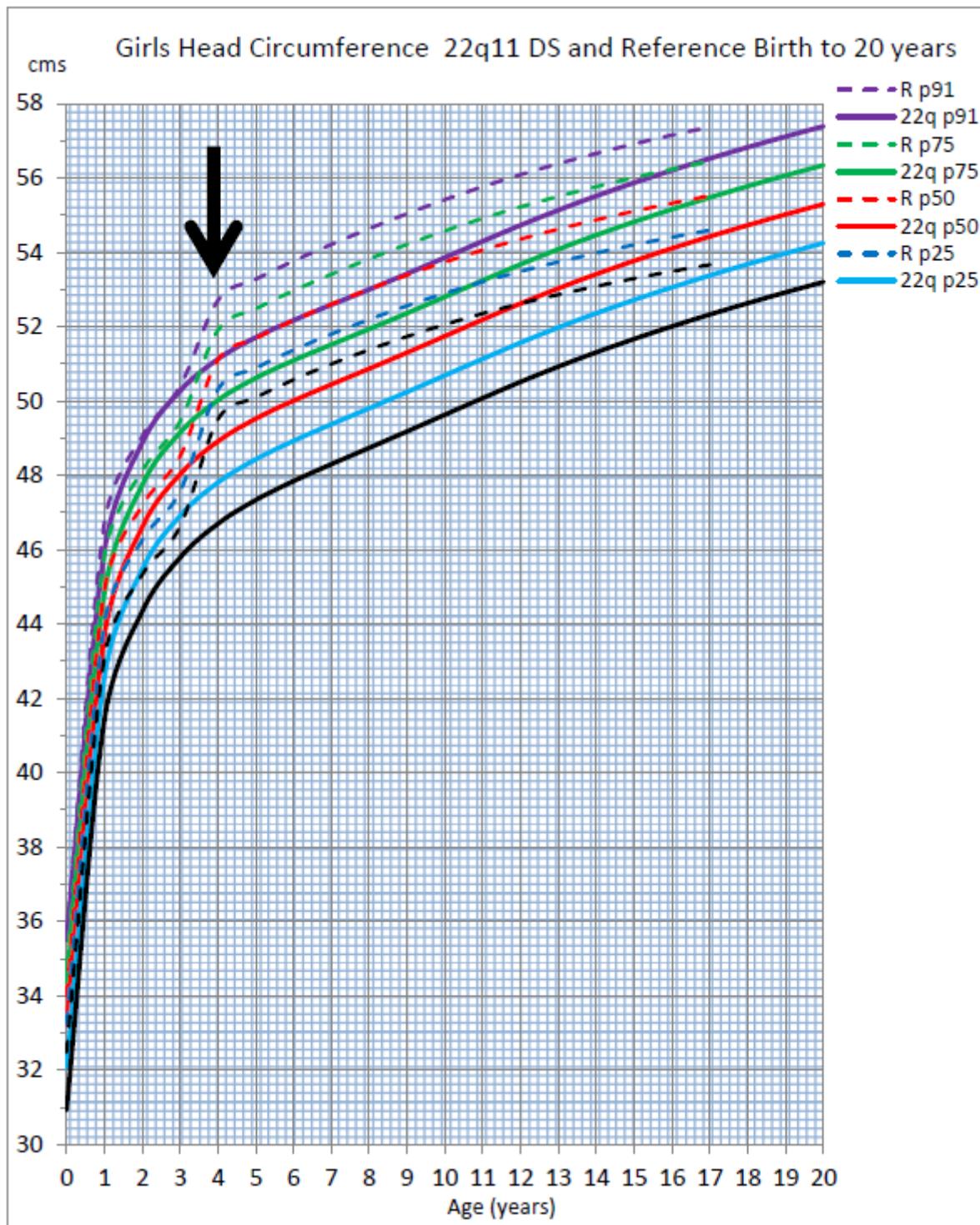
Boys Head Circumference 22q11 DS and Reference (R) Birth to 20 years



Arrow at disjunction between WHO and UK Reference values for head circumference

Girls Head Circumference 22q11 DS and WHO  
Birth to 5 years





Arrow at disjunction between WHO and UK Reference values for head circumference

## Annexe 5

- **Fonctions cognitives préservées :**

Mémoire auditive et verbale (mémorisation par cœur)

- **Troubles des fonctions cognitives variables :**

-Troubles des fonctions exécutives (planification, raisonnement, flexibilité, régulation de l'action)

-Difficultés de l'attention (forte distractibilité)

-Altération du traitement visuo-spatial ( donc de la mémoire visuo spatiale)

-Altération de la mémoire de travail

- **Répercussions sur les apprentissages :**

Points faibles

Difficultés de résolution des problèmes mathématiques et de compréhension de la logique mathématique

Une faible compréhension de la lecture

Difficultés d'organisation des informations et difficultés à l'abstraction

Des points forts sont cependant présents et doivent être utilisés :

Déchiffrage de la lecture

Bonne compréhension des consignes simples et concrètes.

Répétition et relecture des consignes simples

# Références bibliographiques

## Epidémiologie, guidelines et grandes séries

Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A (3):498-508.

Bales AM, Zaleski CA, McPherson EW. Newborn screening programs: should 22q11 deletion syndrome be added? *Genet Med*. 2010 Mar;12 (3):135-44.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):332-9.e1.

Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-7.

Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, Consolini R, Ruga EM, Cardinale F, Finocchi A, Romiti ML, Martire B, Bacchetta R, Albano V, Carotti A, Specchia F, Montin D, Cirillo E, Cocchi G, Trizzino A, Bossi G, Milanesi O, Azzari C, Corsello G, Pignata C, Aiuti A, Pietrogrande MC, Marino B, Ugazio AG, Plebani A, Rossi P; Italian Network for Primary Immunodeficiencies.. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1475-80

Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Herman S, Kaminetzky M, Higgins AM, Coleman K, Chow C, Jalbrzikowski M, Bearden CE, Bailey A, Vangkilde A, Olsen L, Olesen C, Skovby F, Werge TM, Templin L, Busa T, Philip N, Swillen A, Vermeesch JR, Devriendt K, Schneider M, Dahoun S, Eliez S, Schoch K, Hooper SR, Shashi V, Samanich J, Marion R, van Amelsvoort T, Boot E, Klaassen P, Duijff SN, Vorstman J, Yuen T, Silversides C, Chow E, Bassett A, Frisch A, Weizman A, Gothelf D, Niarchou M, van den Bree M, Owen MJ, Suñer DH, Andreo JR, Armando M, Vicari S, Digilio MC, Auton A, Kates WR, Wang T, Shprintzen RJ, Emanuel BS, Morrow BE. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):439-47 and. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2013 Apr 4;92(4):637.

Demily C, Rossi M, Schneider M, Edery P, Leleu A, d'Amato T, Franck N, Eliez S. Neurocognitive and psychiatric management of the 22q11.2 deletion syndrome. *Encephale*. 2014 Dec 15. pii: S0013-7006(14)00228-0.

Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet*. 1998;35:789-90.

Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, Marino B. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003 Apr;63(4):308-13.

Digilio MC, Marino B, Capolino R, Angioni A, Sarkozy A, Roberti MC, Conti E, de Zorzi A, Dallapiccola B. Familial recurrence of nonsyndromic congenital heart defects in first degree relatives of patients with deletion 22q11.2. *Am J Med Genet A*. 2005 Apr 15; 134A (2):158-64

Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Mingarelli R, Dallapiccola B. Guidelines for 22q11 deletion screening of patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May; 33(6):1746-8.

Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*. 1993 Oct;30(10):813-7.

Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet*. 1993; 45: 313-9.

Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, Bu'Lock F, Firth H, Gennery A, Holland A, Illingworth C, Mercer N, Pannebakker M, Parry A, Roberts A, Tsai-Goodman B. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014 Jun;173(6):757-65.

Halder A, Jain M, Chaudhary I, Kabra M. Prevalence of 22q11.2 microdeletion in 146 patients with cardiac malformation in a referral hospital of North India. *BMC Med Genet*. 2010 Jun 23;11:101

Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, Shin M, Correa A. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011 Dec;32(8):1147-57.

Jatana V, Gillis J, Webster BH, Adès LC. Deletion 22q11.2 syndrome--implications for the intensive care physician. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Sep;8(5):459-63.

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 1999 Sep 23.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Solot C, Wang P, Jacobs I, Handler S, Knightly C, Heher K, Wilson M, Ming JE, Grace K, Driscoll D, Pasquariello P, Randall P, Larossa D, Emanuel BS, Zackai EH. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999;10(1):11-24.

Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, Molck MC, Damiano AP, Souza J, Monlleó IL, Fontes MI, Fett-Conte AC, Félix TM, Leal GF, Ribeiro EM, Banzato CE, Dantas Cde R, Lopes-Cendes I, Gil-da-Silva-Lopes VL. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphologic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2013 Jul;172(7):927-45.

Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005 Mar;164(3):146-53.

Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):148-51.

Pasick C, McDonald-McGinn DM, Simbolon C, Low D, Zackai E, Jackson O. Asymmetric crying facies in the 22q11.2 deletion syndrome: implications for future screening. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013 Dec;52(12):1144-8.

Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, Astete CP, Aracena M, Arriaza M, Aravena T, Sanz P. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet*. 2009 Nov;76(5):465-70.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997; 34: 798-804.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10.

Tézenas Du Montcel S, Mendizabai H, Aymé S, Lévy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet*. 1996 Aug;33(8):719.

Thompson PW, Davies SJ. Frequency of inherited deletions of 22q11. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):789.

Vantrappen G, Rommel N, Swillen A, Cremers CW, Fryns JP, Devriendt K. Velo-cardio-facial syndrome: guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of ent manifestations. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2003;57(2):101-6. Review.

Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001 Jan-Feb;3(1):19-22. Review.

Wilson DI, Cross IE, Wren C. et al. Minimum prevalence of chromosome 22q11 deletions. *Am J Hum Genet*. 1994;55:A169.

### **Diagnostic biologique, conseil génétique**

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):332-9.e1.

Bristow JD, Bernstein HS. Counseling families with chromosome 22q11 deletions: the catch in CATCH-22. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):499-501.

Cirillo E, Giardino G, Gallo V, Puliafito P, Azzari C, Bacchetta R, Cardinale F, Cicalese MP, Consolini R, Martino S, Martire B, Molinatto C, Plebani A, Scarano G, Soresina A, Cancrini C, Rossi P, Digilio MC, Pignata C. Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 deletion syndrome subjects. *BMC Med Genet*. 2014 Jan 2;15:1.

Desmaze C, Scambler P, Prieur M, Halford S, Sidi D, Le Deist F, Aurias A. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescent in situ hybridization. *Hum Genet*. 1993;90:663-5.

Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003; 63: 308-13.

Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet.* 1992;50:924–33.

Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30:813–7.

Faux D<sup>1</sup>, Schoch K, Eubanks S, Hooper SR, Shashi V. Assessment of parental disclosure of a 22q11.2 deletion syndrome diagnosis and implications for clinicians. *J Genet Couns.* 2012 Dec;21(6):835-44.

Fernandez L, Lapunzina P, Arjona D, Lopez Pajares I, Garcia-Guereta L, Elorza D, Burgueros M, De Torres ML, Mori MA, Palomares M, Garcia-Alix A, Delicado A. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet.* 2005;68:373–8.

Firth, H. Genetics in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal ([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Geddes GC, Butterly M, Sajan I. FISH for 22q11.2 Deletion Not Cost-Effective for Infants with Congenital Heart Disease with Microarray. *Pediatr Cardiol.* 2014 Oct 11.

Gong W, Gottlieb S, Collins J, Blescia A, Dietz H, Goldmuntz E, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA, Budarf ML. Mutation analysis of TBX1 in non-deleted patients with features of DGS/VCFs or isolated cardiovascular defects. *J Med Genet.* 2001;38:E45.

Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 103-6.

Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Igarashi H, Joh-o K, Ishikawa S, Hara T. Rapid detection of the 22q11.2 deletion with quantitative real-time PCR. *Mol Cell Probes.* 2001;15:71–3.

McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74.

Mantripragada KK, Tapia-Paez I, Blennow E, Nilsson P, Wedell A, Dumanski JP. DNA copy-number analysis of the 22q11 deletion-syndrome region using array-CGH with genomic and PCR-based targets. *Int J Mol Med.* 2004;13:273–9.

Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T, Basel-Vanagaite L, Weizman A, Gothelf D. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet.* 2012 Dec 17;13:122.

Pizzuti A, Novelli G, Ratti A, Amati F, Mari A, Calabrese G, Nicolis S, Silani V, Marino B, Scarlato G, Ottolenghi S, Dallapiccola B. UFD1L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997;6:259–65.

Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991; 10: 201-6.

Sørensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, Schouten JP, Christiansen M. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn.* 2010 Mar;12(2):147-51.

Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum.Mol.Genet.* 2000; 9: 489-501.

Stachon AC, Baskin B, Smith AC, Shugar A, Cytrynbaum C, Fishman L et al. Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet.A* 2007; 143A: 2924-30.

Stofanko M, Gonçalves-Dornelas H, Cunha PS, Pena HB, Vianna-Morgante AM, Pena SD. Simple, rapid and inexpensive quantitative fluorescent PCR method for detection of microdeletion and microduplication syndromes. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4):e61328.

Stoller JZ, Epstein JA. Identification of a novel nuclear localization signal in Tbx1 that is deleted in DiGeorge syndrome patients harboring the 1223delC mutation. *Hum Mol Genet.* 2005;14:885-92.

Thompson PW, Davies SJ. Frequency of inherited deletions of 22q11. *J Med Genet.* 1998 Sep;35(9):789.

Verhagen JM, Diderich KE, Oudeslujs G, Mancini GM, Eggink AJ, Verkleij-Hagoort AC, Groenenberg IA, Willems PJ, du Plessis FA, de Man SA, Srebnik MI, van Opstal D, Hulsman LO, van Zutven LJ, Wessels MW. Phenotypic variability of atypical 22q11.2 deletions not including TBX1. *Am J Med Genet A.* 2012 Oct;158A(10):2412-20.

Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, Brown J, Scambler PJ, Bain HH, Taylor JF, Walsh K, Bankier A, Burn J. et al. A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet.* 1992;51:957-63.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362:1366-73.

Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science.* 1999;283:1158-61.

## DPN et DPI

Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I et al. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol.Young.* 2004; 14: 109-14.

Bataeva R, Bellsham-Revell H, Zidere V, Allan LD. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):172-6.

Bellucco FT, Belanger SI, Farah LM, Machado MV, Cruz AP, Lopes LM, Lopes MA, Zugaib M, Cernach MC, Melaragno MI. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2010 Nov;31(8):1146-50.

Besseau-Ayasse J, Viole-Poirier C, Bazin A, Gruchy N, Moncla A, Girard F, Till M, Mugneret F, Coussement A, Pelluard F, Jimenez M, Vago P, Portnoï MF, Dupont C, Beneteau C, Amblard F, Valduga M, Bresson JL, Carré-Pigeon F, Le Meur N, Tapia S, Yardin C, Receveur A, Lespinasse J,

Pipiras E, Beaujard MP, Teboul P, Brisset S, Catty M, Nowak E, Douet Guilbert N, Lallaoui H, Bouquillon S, Gatinois V, Joly-Helas G, Prieur F, Cartault F, Martin D, Kleinfinger P, Molina Gomes D, Doco-Fenzy M, Vialard F. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11.2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2014 May;34(5):424-30.

Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study. *J Pediatr.* 2001 Apr;138(4):520-4.

Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, Missirian C, Sigaudy S, Gamerre M, D'Ercole C, Philip N. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010 Nov-Dec;53(6):367-70.

Canda MT, Demir N, Bal FU, Doganay L, Sezer O. Prenatal diagnosis of a 22q11 deletion in a second-trimester fetus with conotruncal anomaly, absent thymus and meningocele: Kousseff syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Apr;38(4):737-40.

Chen CP, Huang JP, Chen YY, Chern SR, Wu PS, Su JW, Chen YT, Chen WL, Wang W. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: prenatal diagnosis, array comparative genomic hybridization characterization using uncultured amniocytes and literature review. *Gene.* 2013 Sep 15;527(1):405-9.

Donnenfeld AE, Cutillo D, Horwitz J, Knops J. Prospective study of 22q11 deletion analysis in fetuses with excess nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2):508-11.

Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001; 3: 14-8.

Iwarsson E, Ahrlund-Richter L, Inzunza J, Fridström M, Rosenlund B, Hillensjö T, Sjöblom P, Nordenskjöld M, Blennow E. Preimplantation genetic diagnosis of DiGeorge syndrome. *Mol Hum Reprod.* 1998 Sep;4(9):871-5.

Jouannic JM, Martinovic J, Bessières B, Romana S, Bonnet D. Fluorescence in situ hybridization (FISH) rather than ultrasound for the evaluation of fetuses at risk for 22q11.2 deletion. *Prenat Diagn.* 2003 Jul;23(7):607-8.

Kaguelidou F, Fermont L, Boudjemline Y, Le Bidois J, Batisse A, Bonnet D. Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome. *Eur Heart J.* 2008 Jun;29(11):1432-8.

Kuo YL, Chen CP, Wang LK, Ko TM, Chang TY, Chern SR, Wu PS, Chen YT, Chang SY. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with congenital heart defects. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014 Jun;53(2):248-51.

Lautrup CK, Kjaergaard S, Brøndum-Nielsen K, Fagerberg C, Hertz JM, Petersen OB, Jørgensen MW, Vogel I. Testing for 22q11 microdeletion in 146 fetuses with nuchal translucency above the 99th percentile and a normal karyotype. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1252-5.

Lee MY, Won HS, Baek JW, Cho JH, Shim JY, Lee PR, Kim A. Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2014 Jan;57(1):11-6.

Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, Martínez-Crespo JM, Shen Y, Margarit E, Clusellas N, Obón M, Wu BL, Sánchez A. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Apr;41(4):375-82.

Miranda JO, Callaghan N, Miller O, Simpson J, Sharland G. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses. *Heart*. 2014 Jan;100(1):54-9.

Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2068-73.

Noël AC, Pelluard F, Delezoide AL, Devisme L, Loeuillet L, Leroy B, Martin A, Bouvier R, Laquerrière A, Jeanne-Pasquier C, Bessières-Grattagliano B, Mechler C, Alanio E, Leroy C, Gaillard D. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. *Am J Med Genet A*. 2014 Nov;164A(11):2724-31.

Poon LC, Huggon IC, Zidere V, Allan LD. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jun;29(6):625-7.

Rosa RC, Rosa RF, Flores JA, Golendziner E, Oliveira CA, Varella-Garcia M, Paskulin GA, Zen PR. Malformations detected by abdominal ultrasound in children with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Dec;99(6):1092-9.

Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart* 2006; 92: 1501-5.

Volpe P, Marasini M, Caruso G, Marzullo A, Buonadonna AL, Arciprete P, Di Paolo S, Volpe G, Gentile M. 22q11 deletions in fetuses with malformations of the outflow tracts or interruption of the aortic arch: impact of additional ultrasound signs. *Prenat Diagn*. 2003 Sep;23(9):752-7.

Xu YJ, Wang J, Xu R, Zhao PJ, Wang XK, Sun HJ, Bao LM, Shen J, Fu QH, Li F, Sun K. Detecting 22q11.2 deletion in Chinese children with conotruncal heart defects and single nucleotide polymorphisms in the haploid TBX1 locus. *BMC Med Genet*. 2011 Dec 21;12:169.

Yan Y, Wu Q, Zhang L, Wang X, Dan S, Deng D, Sun L, Yao L, Ma Y, Wang L. Detection of submicroscopic chromosomal aberrations by array-based comparative genomic hybridization in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Apr;43(4):404-12.

Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, Allan LD. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Dec;28(7):876-81.

### **Diagnostic differentiel**

Corsten-Janssen N, Saitta SC, Hoefsloot LH, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Derkx R, Dickinson KA, Kerstjens-Frederikse WS, Emanuel BS, Zackai EH, van Ravenswaaij-Arts CM. More Clinical Overlap between 22q11.2 Deletion Syndrome and CHARGE Syndrome than Often Anticipated. *Mol Syndromol*. 2013 Jun;4(5):235-45.

Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Heike C, Catania C, Dallapiccola B, Marino B, Zackai EH. Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet A*. 2009 Dec;149A(12):2860-4.

Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, Sullivan KE. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear

anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e871-7.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 1999 Sep 23 [updated 2013 Feb 28].

Rope AF, Cragun DL, Saal HM, Hopkin RJ. DiGeorge anomaly in the absence of chromosome 22q11.2 deletion. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4):560-5.

### **Pathologies cardiaques**

Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. Chromosome 22q11.2 duplication is rare in a population-based cohort of Danish children with cardiovascular malformations. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):509-13.

Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):498-508.

Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, Østergaard JR, Olesen C. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet*. 2011 Jan-Feb;54(1):3-8.

Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I et al. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol. Young*. 2004; 14: 109-14.

Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, Gargiulo G, Di Donato R, De Ioris MA, Marino B. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J*. 2004 Aug;5(8):624-8.

Baker K, Sanchez-de-Toledo J, Munoz R, Orr R, Kiray S, Shiderly D, Clemens M, Wearden P, Morell VO, Chrysostomou C. Critical congenital heart disease--utility of routine screening for chromosomal and other extracardiac malformations. *Congenit Heart Dis*. 2012 Mar-Apr;7(2):145-50.

Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 595-8.

Bellucco FT, Belangero SI, Farah LM, Machado MV, Cruz AP, Lopes LM, Lopes MA, Zugaib M, Cernach MC, Melaragno MI. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2010 Nov;31(8):1146-50.

Belangero SI, Bellucco FT, Kulikowski LD, Christofolini DM, Cernach MC, Melaragno MI. 22q11.2 deletion in patients with conotruncal heart defect and del22q syndrome phenotype. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Apr;92(4):307-11.

Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet*. 1993; 30: 822-4.

Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):35-42.

Carotti A, Albanese SB, Filippelli S, Ravà L, Guccione P, Pongiglione G, Di Donato RM. Determinants of outcome after surgical treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov;140(5):1092-103.

Chao PH, Chao MC, Hwang KP, Chung MY. Hypocalcemia impacts heart failure control in DiGeorge 2 syndrome. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):195-8.

Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, Iserin L, Kachaner J, Lyonnet S et al. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart* 1998; 79: 186-90.

Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B. Screening for 22q11.2 microdeletion in adults with tetralogy of Fallot. *Heart*. 2011 May;97(10):860; author reply 860.

Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B. Deletion 22q11 and isolated congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2008 Jan 24;123(3):364-5.

Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol*. 2005 Apr;7(2):23-34.

Driscoll DA, Emanuel BS, Mitchell LE, Budarf ML (1997) PCR assay for screening patients at risk for 22q11.2 deletion. *Genet Test* 1:109–113.

Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 44: 261-8.

Fagerberg CR, Graakjaer J, Heinl UD, Ousager LB, Dreyer I, Kirchhoff M, Rasmussen AA, Lautrup CK, Birkebaek N, Sorensen K. Heart defects and other features of the 22q11 distal deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013 Feb;56(2):98-107.

Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, Di Donato RM, Marino B. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Apr;35(4):606-14.

Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet*. 1994; 53: 303-4.

Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11.2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 6;126(3):374-8.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 492-8.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):492-8.

Guo T, McDonald-McGinn D, Blonska A, Shanske A, Bassett AS, Chow E, Bowser M, Sheridan M, Beemer F, Devriendt K, Swillen A, Breckpot J, Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B, Carpenter C, Zheng X, Johnson J, Chung J, Higgins AM, Philip N, Simon TJ, Coleman K, Heine-Suner D, Rosell J, Kates W, Devoto M, Goldmuntz E, Zackai E, Wang T, Shprintzen R, Emanuel B, Morrow B; Genotype and cardiovascular phenotype correlations with TBX1 in 1,022 velo-cardio-facial/DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome patients. International chromosome 22q11.2 Consortium. *Hum Mutat*. 2011 Nov;32(11):1278-89.

Huber J, Peres VC, de Castro AL, dos Santos TJ, da Fontoura Beltrão L, de Baumont AC, Cossio SL, Dalberto TP, Riegel M, Cañedo AD, Schaan BD, Pellanda LC. Molecular screening for 22Q11.2 deletion syndrome in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2014 Dec;35(8):1356-62.

Jatana V, Gillis J, Webster BH, Adès LC. Deletion 22q11.2 syndrome--implications for the intensive care physician. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Sep;8(5):459-63.

Jiang L, Hou Z, Duan C, Chen B, Chen Z, Li Y, Huan Y, Wu KK. Isolated congenital heart disease is associated with the 22q11 deletion even though it is rare. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 19;145(2):284-5.

John AS, Rychik J, Khan M, Yang W, Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome as a risk factor for aortic root dilation in tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2013 Apr 10:1-8.

John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):939-42.

Johnson TR, Goldmuntz E, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Fogel MA. Cardiac magnetic resonance imaging for accurate diagnosis of aortic arch anomalies in patients with 22q11.2 deletion. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 15;96(12):1726-30.

Katzman PJ, Smoot LB, Cox GF. Cardiac Registry screening for DiGeorge Critical Region deletion using loss of heterozygosity analysis. *Pediatr Dev Pathol*. 2006 Jul-Aug;9(4):266-79.

Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2005 Sep-Oct;26(5):570-3.

Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, Hug M, Tomaske M, Valsangiacomo Büchel ER. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome. *Pediatr Cardiol*. 2008 Jan;29(1):76-83.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 1999 Sep 23.

McDonald R, Dodgen A, Goyal S, Gossett JM, Shinkawa T, Uppu SC, Blanco C, Garcia X, Bhutta AT, Imamura M, Gupta P. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2013 Feb;34(2):341-7.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E et al (1999) The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 10:11-24.

McElhinney DB, Clark BJ, III, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 2114-9.

McElhinney DB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*. 2001 Dec;108(6):E104.

McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):e472.

McElhinney DB, Driscoll DA, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with truncus arteriosus. *Pediatr Cardiol*. 2003 Nov-Dec;24(6):569-73.

Mercer-Rosa L, Pinto N, Yang W, Tanel R, Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with perioperative outcome in tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Oct;146(4):868-73.

Michielon G, Marino B, Formigari R, Gargiulo G, Picchio F, Digilio MC, Anacletio S, Oricchio G, Sanders SP, Di Donato RM. Genetic syndromes and outcome after surgical correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):968-75.

Miranda JO, Callaghan N, Miller O, Simpson J, Sharland G. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses. *Heart*. 2014 Jan;100(1):54-9.

Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert LG. Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *Br Heart J* 1980; 44: 452-9.

Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 618-21.

Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 198-202.

Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 1;105(11):1617-24.

Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion. *Int J Cardiol*. 2007 Jan 8;114(2):147-9.

O'Byrne ML, Mercer-Rosa L, Zhao H, Zhang X, Yang W, Cassedy A, Fogel MA, Rychik J, Tanel RE, Marino BS, Paridon S, Goldmuntz E. Morbidity in children and adolescents after surgical correction of truncus arteriosus communis. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):512-8.

O'Byrne ML, Yang W, Mercer-Rosa L, Parnell AS, Oster ME, Levenbrown Y, Tanel RE, Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with increased perioperative events and more complicated postoperative course in infants undergoing infant operative correction of truncus arteriosus communis or interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;148(4):1597-605.

Oswal N, Christov G, Sridharan S, Khambadkone S, Bull C, Sullivan I. Aberrant subclavian artery origin in tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis is associated with chromosomal or genetic abnormality. *Cardiol Young*. 2013 Jun 4:1-7.

Parry. A., Bu'Lock. F. and Tsai-Goodman. B. Cardiac Abnormalities in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal

([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, Woyciechowski S, Edman S, Emanuel BS, Mitchell LE, Goldmuntz E. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol.* 2013 Oct;34(7):1687-94.

Rauch R, Hofbeck M, Zweier C, Koch A, Zink S, Trautmann U, Hoyer J, Kaulitz R, Singer H, Rauch A. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. *J Med Genet.* 2010 May;47(5):321-31.

Restivo A, Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B, Marino B. 22q11 deletion syndrome: a review of some developmental biology aspects of the cardiovascular system. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 Feb;7(2):77-85. Review.

Rosa, R. F.M., Pilla, C. B., Pereira, V. L.B., Flores, J. A.M., Golendziner, E., Koshiyama, D. B., Hertz, M. T., Ricachinevsky, C. P., Roman, T., Varella-Garcia, M. and Paskulin, G. A. .22q11.2 Deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A* 146A:1655–1661.

Schaan BD, Huber J, Leite JC, Kiss A. Cardiac surgery unmasks latent hypoparathyroidism in a child with the 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jul;19(7):943-6.

Schaer M, Glaser B, Cuadra MB, Debbane M, Thiran JP, Eliez S. Congenital heart disease affects local gyration in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Sep;51(9):746-53.

Shen L, Gu H, Wang D, Yang C, Xu Z, Jing H, Jiang Y, Ding Y, Hou H, Ge Z, Chen S, Mo X, Yi L. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011 Oct;32(7):904-9.

Simsic JM, Coleman K, Maher KO, Cuadrado A, Kirshbom PM. Do neonates with genetic abnormalities have an increased morbidity and mortality following cardiac surgery? *Congenit Heart Dis.* 2009 May-Jun;4(3):160-5.

Soares G, Alvares S, Rocha C, Teixeira MF, Mota MC, Reis MI, Feijó MJ, Lima MR, Pinto MR.; Congenital heart defects and chromosomal anomalies including 22q11 microdeletion (CATCH 22). ; *Rev Port Cardiol.* 2005 Mar;24(3):349-71.

Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, Ghanta S, Feng Y, Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Simpson PM, Broeckel U, Duffy K, Tweddell JS, Grossman WJ, Routes JM, Mitchell ME. Physiol Genomics.* 2010 Sep;42A(1):52-60.

Van Engelen K, Topf A, Keavney BD, Goodship JA, van der Velde ET, Baars MJ, Snijder S, Moorman AF, Postma AV, Mulder BJ. 22q11.2 Deletion Syndrome is under-recognised in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Heart.* 2010 Apr;96(8):621-4.

Vergara P, Digilio MC, De Zorzi A, Di Carlo D, Capolino R, Rimini A, Pelegrini M, Calabro R, Marino B. Genetic heterogeneity and phenotypic anomalies in children with atrioventricular canal defect and tetralogy of Fallot. *Clin Dysmorphol.* 2006 Apr;15(2):65-70.

Versacci P, Michielon G, Carotti A, Marino B. Surgical results in patients with cardiac defects and del 22q11.2 syndrome. *Am J Cardiol*. 2011 Jan 15;107(2):337-8.

Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart* 2006; 92: 1501-5.

Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet*. 1993; 30: 852-6.

Wozniak A, Wolnik-Brzozowska D, Wisniewska M, Glazar R, Materna-Kiryluk A, Moszura T, Badura-Stronka M, Skolozdrzy J, Krawczynski MR, Zeyland J, Bobkowski W, Slomski R, Latos-Bielenska A, Siwinska A. Frequency of 22q11.2 microdeletion in children with congenital heart defects in western poland. *BMC Pediatr*. 2010 Dec 6;10:88.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366-73.

Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, Calkins ME, Whinna DA, Souders MC, Zackai EH, Goldmuntz E, Gaynor JW, Gur RC, Emanuel BS, Gur RE. Contribution of congenital heart disease to neuropsychiatric outcome in school-age children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Nov 22.

Ziolkowska L, Kawalec W, Turska-Kmiec A, Krajewska-Walasek M, Brzezinska-Rajszy G, Daszkowska J, Maruszewski B, Burczynski P. Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr*. 2008 Oct;167(10):1135-40.

### **Pathologies dentaires**

Da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Aug;106(2):e46-51.

Heliövaara A, Rantanen I, Arte S. Dental development and tooth agenesis in children with velocardiofacial syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Nov;21(6):446-50.

Klingberg G, Hallberg U, Oskarsdóttir S. Oral health and 22q11 deletion syndrome: thoughts and experiences from the parents' perspectives. *Int J Paediatr Dent*. 2010 Jul;20(4):283-92.

Klingberg G, Dietz W, Oskarsdóttir S, Odelius H, Gelander L, Norén JG. Morphological appearance and chemical composition of enamel in primary teeth from patients with 22q11 deletion syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2005 Aug;113(4):303-11.

Klingberg G, Lingström P, Oskarsdóttir S, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Apr;103(4):497-504.

Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamsen TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol Scand*. 2012 May;70(3):194-201.

Oberoi S, Huynh L, Vargervik K. Velopharyngeal, speech and dental characteristics as diagnostic aids in 22q11.2 deletion syndrome. *J Calif Dent Assoc.* 2011 May;39(5):327-32.

Toka O, Karl M, Dittrich S, Holst S, Holst A. Dental aspects in patients with DiGeorge syndrome. *Quintessence Int.* 2010 Jul-Aug;41(7):551-6.

### **Pathologies du palais**

Albert DM, Garrett J, Specker B, Ho M. The otologic significance of cleft palate in a Sri Lankan population. *Cleft Palate J* 1990; 27: 155-61.

Arneja JS, Hettinger P, Gosain AK. Through-andthrough dissection of the soft palate for high pharyngeal flap inset: a new technique for the treatment of velopharyngeal incompetence in velocardiofacial syndrome. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008; 122: 845-52.

Becker DB, Pilgram T, Marty-Grames L, Govier DP, Marsh JL, Kane AA. Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plast.Reconstr.Surg.* 2004; 114: 1367-72.

Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA et al. A populationbased study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-7.

Brandao GR, Souza Freitas JA, Genaro KF, Yamashita RP, Fukushiro AP, Lauris JR. Speech outcomes and velopharyngeal function after surgical treatment of velopharyngeal insufficiency in individuals with signs of velocardiofacial syndrome. *J Craniofac.Surg.* 2011; 22: 1736-42.

Chegar BE, Tatum SA, III, Marrinan E, Shprintzen RJ. Upper airway asymmetry in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1375-81.

D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, Kalbfleisch JH, Bartley JA. Analysis of speech characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac.J* 2001; 38: 455-67.

DeMarco, A. L., Munson, B., and Moller, K. T. Predictors of phonetic accuracy in children with 22q11.2 deletion syndrome and children with nonsyndromic cleft palateor VPI. Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association, Myrtle Beach SC USA 2005.

Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (diGeorge/velocardiofacial syndrome). *Br.J Audiol.* 1999; 33: 329-33.

Friedman O, Wang TD, Milczuk HA. Cleft lip and palate. In Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Harker LA et al, eds. *Otolaryngology - Head and neck surgery.*, pp 4052-85. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2005.

Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac.Genet.Dev.Biol* 1985; 5: 259-66.

Golding-Kushner KJ. Treatment of articulation and resonance disorders associated with cleft palate and VPI. *Cleft palate Speech Management; A Multidisciplinary Approach.*, pp 327-51. St Louis: Mosby, 1995.

Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003; 88: 523-4.

Havkin N, Tatum SA, Shprintzen RJ. Velopharyngeal insufficiency and articulation impairment in velo-cardio-facial syndrome: the influence of adenoids on phonemic development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 54: 103-10.

Herman SB, Guo T, McGinn DM, Blonska A, Shanske AL, Bassett AS, Chow EW, Bowser M, Sheridan M, Beemer F, Devriendt K, Swillen A, Breckpot J, Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B, Carpenter C, Zheng X, Johnson J, Chung J, Higgins AM, Philip N, Simon T, Coleman K, Heine-Suner D, Rosell J, Kates W, Devoto M, Zackai E, Wang T, Shprintzen R, Emanuel BS, Morrow BE; International Chromosome 22q11.2 Consortium. Overt cleft palate phenotype and TBX1 genotype correlations in velo-cardio-facial/DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome patients. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2781-7.

Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg.* 2014 Apr;41(2):271-82. Review.

Kummer AW, Lee L, Stutz LS, Maroney A, Brandt JW. The prevalence of apraxia characteristics in patients with velocardiofacial syndrome as compared with other cleft populations. *Cleft Palate Craniofac.J* 2007; 44: 175-81.

Lay-Son G, Palomares M, Guzman ML, Vasquez M, Puga A, Repetto GM. Palate abnormalities in Chilean patients with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Dec;76(12):1726-8.

Losken A, Williams JK, Burstein FD, Malick D, Riski JE. An outcome evaluation of sphincter pharyngoplasty for the management of velopharyngeal insufficiency. *Plast.Reconstr.Surg.* 2003; 112: 1755-61.

Losken A, Williams JK, Burstein FD, Malick DN, Riski JE. Surgical correction of velopharyngeal insufficiency in children with velocardiofacial syndrome. *Plast.Reconstr.Surg.* 2006; 117: 1493-8.

Mars M, James DR, Lamabadusuriya SP. The Sri Lankan Cleft Lip and Palate Project: the unoperated cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1990; 27: 3-6.

Mehendale FV, Birch MJ, Birkett L, Sell D, Sommerlad BC. Surgical management of velopharyngeal incompetence in velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac.J* 2004; 41: 124-35.

Milczuk HA. Effects of oropharyngeal surgery on velopharyngeal competence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;20(6):522-6.

Milczuk HA, Smith DS, Brockman JH. Surgical outcomes for velopharyngeal insufficiency in velocardiofacial syndrome and nonsyndromic patients. *Cleft Palate Craniofac.J* 2007; 44: 412-7.

Nugent N, McGillivray A, Earley MJ. 22q11 chromosome abnormalities and the cleft service. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Apr;63(4):598-602.

Prabodha LB, Dias DK, Nanayakkara BG, de Silva DC, Chandrasekharan NV, Ileyperuma I. Evaluation of 22q11.2 deletion in Cleft Palate patients. *Ann Maxillofac Surg.* 2012 Jul;2(2):121-6.

Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, Maulet M, Marlin S, Loundon N et al. Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. *Arch Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2009; 135: 652-6.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997; 34: 798-804.

Sie KC, Tampakopoulou DA, de Serres LM, Gruss JS, Eblen LE, Yonick T. Sphincter pharyngoplasty: speech outcome and complications. *Laryngoscope* 1998; 108: 1211-7.

Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic manifestations of immunodeficiency. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 647-72.

Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E et al. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord* 2000; 33: 187-203.

Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE, McDonald-McGinn DM, Moss E, Woodin M et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med* 2001; 3: 67-71.

Vieira TP, Monteiro FP, Sgardioli IC, Souza J, Fett-Conte AC, Monlleó IL, Fontes MB, Félix TM, Leal GF, Ribeiro EM, Gil-da-Silva-Lopes VL. Clinical Features in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome Ascertained by Palatal Abnormalities. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014 May 7.

Witt PD, Marsh JL, Marty-Grames L, Muntz HR, Gay WD. Management of the hypodynamic velopharynx. *Cleft Palate Craniofac J* 1995; 32: 179-87.

Witt P, Cohen D, Grames LM, Marsh J. Sphincter pharyngoplasty for the surgical management of speech dysfunction associated with velocardiofacial syndrome. *Br J Plast Surg*. 1999; 52: 613-8.

Ysunza A, Pamplona MC, Molina F, Hernandez A. Surgical planning for restoring velopharyngeal function in velocardiofacial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 1572-5.

## Pathologies rénales

Besseau-Ayasse J, Viole-Poirier C, Bazin A, Gruchy N, Moncla A, Girard F, Till M, Mugneret F, Coussement A, Pelluard F, Jimenez M, Vago P, Portnoï MF, Dupont C, Beneteau C, Amblard F, Valduga M, Bresson JL, Carré-Pigeon F, Le Meur N, Tapia S, Yardin C, Receveur A, Lespinasse J, Pipiras E, Beaujard MP, Teboul P, Brisset S, Catty M, Nowak E, Douet Guilbert N, Lallaoui H, Bouquillon S, Gatinois V, Joly-Helas G, Prieur F, Cartault F, Martin D, Kleinfinger P, Molina Gomes D, Doco-Fenzy M, Vialard F. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11.2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*. 2014 May;34(5):424-30.

Burtey S. 22q11.2 microdeletion syndrome is a common cause of renal tract malformations. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Aug;4(8):E1

Kujat A, Schulz MD, Strenge S, Froster UG. Renal malformations in deletion 22q11.2 patients. *Am J Med Genet A*. 2006 Jul 15;140(14):1601-2.

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.

Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, Plachter N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Canning DA. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2564-5.

### **Pathologies endocriniennes et hypocalcémie**

Allgrove. J.. Endocrinology in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal

([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Al-Jenaidi F, Makitie O, Grunbaum E, Sochett E. Parathyroid gland dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome. *Horm Res.* 2007;67(3):117-22.

Brauner R, Le Harivel de Gonville A, Kindermans C, Le Bidois J, Prieur M, Lyonnet S, Souberbielle JC. Parathyroid function and growth in 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2003 May;142(5):504-8.

Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1575-9.

Cheung EN, George SR, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2014 Jan;16(1):40-4.

Cheung EN, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Aug;81(2):190-6.

Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, Yoo HW. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res.* 2005;63(6):294-9.

Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 69: 50-5.

de Almeida JR, James AL, Papsin BC, Weksburg R, Clark H, Blaser S. Thyroid gland and carotid artery anomalies in 22q11.2 deletion syndromes. *Laryngoscope.* 2009 Aug;119(8):1495-500.

De Mattos VF, Sulczinski LP, Milner OG, da Silva FA, de Moraes SA, Trevisan P, Fiegenbaum M, Varella-Garcia M, Zen PR, Rosa RF.. Role of hypocalcemia in identification of 22q11 deletion syndrome among patients with congenital heart defects. *Int J Cardiol.* 2014 Nov 15;177(1):6-7.

Garabedian M. Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion. *Genet Couns.* 1999; 10: 389-94.

Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y *et al.* 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 523-4.

Hiérénimous S, Bec-Roche M, Pedeutour F, Lambert JC, Wagner-Malher K, Mas JC, Sadoul JL, Féniichel P. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul;155(1):47-52.

Kapadia CR, Kim YE, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Katz LE. Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2008 Mar;10(3):224-8.

Kambo JS, Girgis CM, Champion BL, Wall JR.. Delayed-onset hypoparathyroidism in an adolescent with chromosome 22Q11 deletion syndrome. *Endocr Pract.* 2011 Sep-Oct;17(5):e123-5.

Kawamura T, Nimura I, Hanafusa M, Fujikawa R, Okubo M, Egusa G et al. DiGeorge syndrome with Graves' disease: A case report. *Endocr J* 2000; 47: 91-5.

Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Fryssira H, Galla-Voumvouraki A, Salavoura K, Kanariou M, Tsangaris GT, Kanavakis E, Mavrou A. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/Velocardiofacial syndrome features. *In Vivo.* 2004 Sep-Oct;18(5):603-8.

Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, Husebye E, Alimohammadi M, Kämpe O, Følling I. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):345-52.

Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005 Mar;164(3):146-53.

Passeri E, Frigerio M, De Filippis T, Valaperta R, Capelli P, Costa E, Fugazzola L, Marelli F, Porazzi P, Arcidiacono C, Carminati M, Ambrosi B, Persani L, Corbetta S. Increased risk for non-autoimmune hypothyroidism in young patients with congenital heart defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1115-9.

Philip N, Reynaud R. [Hypocalcemia and microdeletion 22q11.2]. *Arch Pediatr.* 2008 Jun;15(5):648-9.

Preece JM, Smith RA. Thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):297.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34: 798-804.

Schaan BD, Huber J, Leite JC, Kiss A. Cardiac surgery unmasks latent hypoparathyroidism in a child with the 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jul;19(7):943-6.

Scuccimarra R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 273-6.

Shen L, Gu H, Wang D, Yang C, Xu Z, Jing H, Jiang Y, Ding Y, Hou H, Ge Z, Chen S, Mo X, Yi L. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011 Oct;32(7):904-9.

Simão I, Lourenço T, Lopes L, Ramos MP. First seizure as late presentation of velo-cardio-facial syndrome *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(3-4):381-3.

Stagi S, Lapi E, Gambineri E, Manoni C, Genuardi M, Colarusso G, Conti C, Chiarelli F, de Martino M, Azzari C. Bone density and metabolism in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del22q11). *Eur J Endocrinol.* 2010 Aug;163(2):329-37.

Stagi S, Lapi E, Gambineri E, Salti R, Genuardi M, Colarusso G, Conti C, Jenuso R, Chiarelli F, Azzari C, de Martino M. Thyroid function and morphology in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del(22)(q11)). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jun;72(6):839-44.

Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, Emanuel BS, Zackai EH, Driscoll DA, Bodurtha J. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Sep 1;143A(17):2016-8.

Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2003; 88: 520-2. 4.

Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.

Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T, Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 1998; 101: 929-32.

Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001 Jan-Feb;3(1):19-22. Review.

### **Croissance**

Digilio MC, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B. Auxological evaluation in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome). *Genet Med* 2001; 3: 30-3.

Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet*. 1993; 45: 313-9.

Guzman ML, Delgado I, Lay-Son G, Willans E, Puga A, Repetto GM. Growth in Chilean infants with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2682-6.

Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2665-71.

Reynaud R, Derain-Court J, Braunstein D, Veyrat M, Gaudart J, Giuliano F, Philip N. Auxological evaluation in patients with a 22q11.2 microdeletion syndrome: normal prevalence of obesity and neonatal length and gender influence on body mass index evolution. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(3):172-7.

Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2672-81.

Turan S, Ozdemir N, Güran T, Akalın F, Akçay T, Ayabakan C, Yılmaz Y, Bereket A. Constitutional growth delay pattern of growth in velo-cardio-facial syndrome: longitudinal follow up and final height of two cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):43-8.

Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics*. 1998 May;101(5):929-32.

### **Pathologies hématologiques**

Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIb $\beta$  mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int*. 2013 Aug;55(4):434-7.

Latger-Cannard V, Bensoussan D, Grégoire MJ, Marcon F, Cloez JL, Leheup B, Jonveaux P, Lecompte T, Bordigoni P. Frequency of thrombocytopenia and large platelets correlates neither with conotruncal cardiac anomalies nor immunological features in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2004 Jun;163(6):327-8.

Rosa RF, Rosa RC, Dos Santos PP, Zen PR, Paskulin GA. Hematological abnormalities and 22q11.2 deletion syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):151-4.

Saito M, Ishikawa T, Ito Y, Shimizu H. Hematological abnormalities in a patient with a 22q11.2 deletion. *Brain Dev*. 2004 Aug;26(5):342-4.

Van Geet C, Devriendt K, Eyskens B, Vermylen J, Hoylaerts MF. Velocardiofacial syndrome patients with a heterozygous chromosome 22q11 deletion have giant platelets. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):607-11.

### **Pathologies immunologiques**

Al-Herz W, McGeady SJ, Gripp KW. 22q11.2 deletion syndrome and selective IgM deficiency: an association of a common chromosomal abnormality with a rare immunodeficiency. *Am J Med Genet A*. 2004 May 15;127A(1):99-100.

Björk AH, Óskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Aug;158A(8):1934-40.

Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Nov;17(11):1575-9.

Cancri尼 C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, Consolini R, Ruga EM, Cardinale F, Finocchi A, Romiti ML, Martire B, Bacchetta R, Albano V, Carotti A, Specchia F, Montin D, Cirillo E, Cocchi G, Trizzino A, Bossi G, Milanesi O, Azzari C, Corsello G, Pignata C, Aiuti A, Pietrogrande MC, Marino B, Ugazio AG, Plebani A, Rossi P; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1475-80.e2.

Dar N, Gothelf D, Korn D, Frisch A, Weizman A, Michaelovsky E, Carmel M, Yeshayahu Y, Dubnov-Raz G, Pessach IM, Simon AJ, Lev A, Somech R. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Res*. 2015 Jan 12.

Davies JK, Telfer P, Cavenagh JD, Foot N, Neat M. Autoimmune cytopenias in the 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Lab Haematol*. 2003 Jun;25(3):195-7.

Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2326-34. Review.

Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:322. Review.

Ferrando-Martínez S, Lorente R, Gurbido D, De José MI, Leal M, Muñoz-Fernández MA, Correa-Rocha R. Low thymic output, peripheral homeostasis deregulation, and hastened regulatory T cells differentiation in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2014 Apr;164(4):882-9.

Gennery AR. Immunology in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal  
([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Gennery AR. Immunological features of 22q11 deletion syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):730-5.

Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Jan;69(1):17-27.

Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child.* 2002 Jun;86(6):422-5.

Giardino G, Cirillo E, Maio F, Gallo V, Esposito T, Naddei R, Grasso F, Pignata C. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Mar;49(3):274-9.

Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. *Ophthalmic Genet.* 2010 Mar;31(1):24-9.

Heimall J, Keller M, Saltzman R, Bunin N, McDonald-McGinn D, Zackai E, de Villartay JP, Moshous D, Ariue B, McCarthy EA, Devlin BH, Parikh S, Buckley RH, Markert ML. Diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome and artemis deficiency in two children with T-B-NK+ immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):1141-4.

Hernández-Nieto L, Yamazaki-Nakashimada MA, Lieberman-Hernández E, Espinosa-Padilla SE. Autoimmune thrombocytopenic purpura in partial DiGeorge syndrome: case presentation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Aug;33(6):465-6.

Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, Baxter R, Williams SE, Graham PL 3rd, LaRussa P. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics.* 2014 Apr;133(4):e946-54.

Jawad AF, Prak EL, Boyer J, McDonald-McGinn DM, Zackai E, McDonald K, Sullivan KE. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol.* 2011 Dec;31(6):927-35.

Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr.* 2001 Nov;139(5):715-23.

Kanaya Y, Ohga S, Ikeda K, Furuno K, Ohno T, Takada H, Kinukawa N, Hara T. Maturational alterations of peripheral T cell subsets and cytokine gene expression in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2006 Apr;144(1):85-93.

Kung SJ, Gripp KW, Stephan MJ, Fairchok MP, McGeady SJ. Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Jul;99(1):87-92.

Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, Husebye E, Alimohammadi M, Kämpe O, Følling I. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 Aug;165(2):345-52.

Lingman Framme J, Borte S, von Döbeln U, Hammarström L, Oskarsdóttir S. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome. *J Clin Immunol*. 2014 May;34(4):514-9.

Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.

Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA. Thymus transplantation in complete DiGeorge anomaly. *Immunol Res*. 2009;44(1-3):61-70.

McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Immunol*. 2007 Jul;66(1):1-7. Review.

Okiyama N, Yamamoto T, Watanabe K, Yokozeki H, Nishioka K. Juvenile dermatomyositis in association with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1370-2. Review.

Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE; International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):950-3.

Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):e325.

Segni M, Zimmerman D. Autoimmune hyperthyroidism in two adolescents with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (22q11 deletion). *Eur J Pediatr*. 2002 Apr;161(4):233-4.

Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 May;16(3):226-30.

Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Sep;9(5):1129-31.

### **Pathologies ORL**

De Almeida JR, James AL, Papsin BC, Weksburg R, Clark H, Blaser S. Thyroid gland and carotid artery anomalies in 22q11.2 deletion syndromes. *Laryngoscope*. 2009 Aug;119(8):1495-500.

Chegar BE, Tatum SA 3rd, Marrinan E, Shprintzen RJ. Upper airway asymmetry in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Aug;70(8):1375-81.

Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *Br J Audiol*. 1999; 33: 329-33.

Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Dec;128(12):1408-12.

Friedman MA, Miletta N, Roe C, Wang D, Morrow BE, Kates WR, Higgins AM, Shprintzen RJ. Cleft palate, retrognathia and congenital heart disease in velo-cardio-facial syndrome: a phenotype correlation study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Sep;75(9):1167-72.

Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope* 2000; 110: 362-7.

Goode RL. Long-term middle ear ventilation with T tubes: the perforation problem. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 115: 500-1.

Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: a current review. *Am J Otolaryngol.* 2000; 21: 326-30.

Leboulanger N, Blanchard M, Denoyelle F, Glynn F, Charrier JB, Roger G, Monteil JP, Garabedian EN. Autologous fat transfer in velopharyngeal insufficiency: indications and results of a 25 procedures series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Nov;75(11):1404-7.

Leopold C, De Barros A, Cellier C, Drouin-Garraud V, Dehesdin D, Marie JP. Laryngeal abnormalities are frequent in the 22q11 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Jan;76(1):36-40.

Marom T, Roth Y, Goldfarb A, Cinamon U. Head and neck manifestations of 22q11.2 deletion syndromes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Feb;269(2):381-7.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®[Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 1999 Sep 23.

Miyamoto RC, Cotton RT, Rope AF, Hopkin RJ, Cohen AP, Shott SR, Rutter MJ. Association of anterior glottic webs with velocardiofacial syndrome (chromosome 22q11.2 deletion). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Apr;130(4):415-7.

Milczuk HA, Smith DS, Brockman JH. Surgical outcomes for velopharyngeal insufficiency in velocardiofacial syndrome and nonsyndromic patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 Jul;44(4):412-7.

Perkins JA, Sie K, Gray S. Presence of 22q11 deletion in postadenoidectomy velopharyngeal insufficiency. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126: 645-8.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):3-10.

Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic manifestations of immunodeficiency. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 647-72.

Strachan D, Hope G, Hussain M. Long-term follow-up of children inserted with T-tubes as a primary procedure for otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996; 21: 537-41.

Widdershoven JC, Spruijt NE, Spliet WG, Breugem CC, Kon M, Mink van der Molen AB. Histology of the pharyngeal constrictor muscle in 22q11.2 deletion syndrome and non-syndromic children with velopharyngeal insufficiency. *PLoS One.* 2011;6(6):e21672.

## **Pathologies oculaires**

Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Walker BM, Coleman K, Mach AM, Adam M, Manning M, Alcorn DM, Zabel C, Anderson DR, Forbes BJ. Sclerocornea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 1;146(7):904-9.

Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):751-5.

Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007 Apr;11(2):179-82.

Gilmour DF, Downey LM, Sheridan E, Long V, Bradbury J, Inglehearn CF, Toomes C. Familial exudative vitreoretinopathy and DiGeorge syndrome: a new locus for familial exudative vitreoretinopathy on chromosome 22q11.2? *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1522-4.

Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. *Ophthalmic Genet*. 2010 Mar;31(1):24-9.

Saffra N, Reinherz B. Keratoconus in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan 16;2015.

Tarlan B, Kiratlı H, Kılıç E, Utine E, Boduroğlu K. A case of 22q11.2 deletion syndrome with right microphthalmia and left corneal staphyloma. *Ophthalmic Genet*. 2014 Dec;35(4):248-51.

## **Pathologies pédiatriques communes**

Crockett DJ, Goudy SL, Chinnadurai S, Wootten CT. Obstructive sleep apnea syndrome in children with 22q11.2 deletion syndrome after operative intervention for velopharyngeal insufficiency. *Front Pediatr*. 2014 Aug 11;2:84.

Giardino G, Cirillo E, Maio F, Gallo V, Esposito T, Naddei R, Grasso F, Pignata C. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Mar;49(3):274-9.

Habel A. General paediatric problems in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal ([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, Bu'Lock F, Firth H, Gennery A, Holland A, Illingworth C, Mercer N, Pannebakker M, Parry A, Roberts A, Tsai-Goodman B. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014 Jun;173(6):757-65.

Heike CL, Avellino AM, Mirza SK, Kifle Y, Perkins J, Sze R, Egbert M, Hing AV. Sleep disturbances in 22q11.2 deletion syndrome: a case with obstructive and central sleep apnea. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007 May;44(3):340-6.

Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Marcus CL, Zackai EH, Solot CB, Mason TB, Jackson OA, Elden LM. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Aug;78(8):1360-4.

Lima K, Følling I, Eiklid KL, Natvig S, Abrahamsen TG. Age-dependent clinical problems in a Norwegian national survey of patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010 Aug;169(8):983-9.

Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 1999 Sep 23.

Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, Astete CP, Aracena M, Arriaza M, Aravena T, Sanz P. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet*. 2009 Nov;76(5):465-70.

Ricchetti ET, Hosalkar HS, Gholve PA, Cameron DB, Drummond DS. Advanced imaging of the cervical spine and spinal cord in 22q11.2 deletion syndrome: age-matched, double-cohort, controlled study. *J Child Orthop*. 2008 Oct;2(5):333-41.

Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, Tamai J, Maisenbacher M, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Drummond DS. Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Aug;86-A(8):1751-60.

Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr*. 2005 Jul;147(1):90-6.

Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns*. 1999; 10: 71-8.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Scambler PJ, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997 Oct;34(10):798-804.

Silvestre J, Tahiri Y, Paliga JT, Taylor JA. Screening for obstructive sleep apnea in children with syndromic cleft lip and/or palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Nov;67(11):1475-80.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10.

Sobin C, Monk SH, Kiley-Brabec K, Khuri J, Karayiorgou M. Neuromotor deficits in children with the 22q11 deletion syndrome. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2082-9.

## **Pathologies de l'adultes and Parkinson**

Baxendale. H; Transition to adult care in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS),  
MaxAppeal  
([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Booij J, van Amelsvoort T, Boot E. Co-occurrence of early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: Potential role for dopamine transporter imaging. *Am J Med Genet A*. 2010 Nov;152A(11):2937-8.

Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN, Chow EW, Rogaeva E, Lang AE, Bassett AS. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol*. 2013 Nov; 70(11):1359-66.

Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, Chung B, Cytrynbaum C, Faghfouri H, Fishman L, García-Miñaúr S, George S, Lang AE, Repetto G, Shugar A, Silversides C, Swillen A, van Amelsvoort T, McDonald-McGinn DM, Bassett AS. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015 Jan 8.

Krahn LE, Maraganore DM, Michels VV. Childhood-onset schizophrenia associated with parkinsonism in a patient with a microdeletion of chromosome 22. *Mayo Clin Proc*. 1998 Oct;73(10):956-9.

Lin AE, Basson CT, Goldmuntz E, Magoulas PL, McDermott DA, McDonald-McGinn DM, McPherson E, Morris CA, Noonan J, Nowak C, Pierpont ME, Pyeritz RE, Rope AF, Zackai E, Pober BR. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management. *Genet Med*. 2008 Jul;10(7):469-94.

Ogaki K, Ross OA. Chromosome 22q11.2 deletion may contain a locus for recessive early-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):945-6.

Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, Weyts E, Van Buggenhout G, Swillen A, Van Esch H, de Ravel T, Corveleyn P, Devriendt K. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014 Mar;57(4):157-62.

Zaleski C, Bassett AS, Tam K, Shugar AL, Chow EW, McPherson E. The co-occurrence of early onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Mar;149A(3):525-8.

## **Malformations diverses**

Andrade DM, Krings T, Chow EW, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Can J Neurol Sci*. 2013 Sep;40(5):652-6.

Al-Hertani W, Hastings VA, McGowan-Jordan J, Hurteau J, Graham GE. Severe craniosynostosis in an infant with deletion 22q11.2 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Jan;161A(1):153-7.

Arriola-Pereda G, Verdú-Pérez A, de Castro-De Castro P. Cerebral polymicrogyria and 22q11 deletion syndrome. *Rev Neurol*. 2009 Feb 16-28;48(4):188-90.

Besseau-Ayasse J, Violle-Poirier C, Bazin A, Gruchy N, Moncla A, Girard F, Till M, Mugneret F, Coussement A, Pelluard F, Jimenez M, Vago P, Portnoï MF, Dupont C, Beneteau C, Amblard F, Valduga M, Bresson JL, Carré-Pigeon F, Le Meur N, Tapia S, Yardin C, Receveur A, Lespinasse J,

Pipiras E, Beaujard MP, Teboul P, Brisset S, Catty M, Nowak E, Douet Guilbert N, Lallaoui H, Bouquillon S, Gatinois V, Joly-Helas G, Prieur F, Cartault F, Martin D, Kleinfinger P, Molina Gomes D, Doco-Fenzy M, Vialard F. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11.2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*. 2014 May;34(5):424-30.

Hamidi M, Nabi S, Husein M, Mohamed ME, Tay KY, McKillop S. Cervical spine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014 Mar;51(2):230-3.

Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 54: 100-6.

Nagasaki K, Itoh M, Naoki O, Kubota M, Kikuchi T, Uchiyama M. Two cases of 22q11.2 deletion syndrome with anorectal anomalies and growth retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):585-6.

Rojnueangnit K, Robin NH. Craniosynostosis and radial ray defect: a rare presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Aug;161A(8):2024-6.

Schmitt JE, Yi JJ, Roalf DR, Loevner LA, Ruparel K, Whinna D, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Yodh E, Vandekar S, Zackai EH, Gur RC, Emanuel BS, Gur RE. Incidental radiologic findings in the 22q11.2 deletion syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Nov-Dec;35(11):2186-91.

Stutterd CA, Leventer RJ. Polymicrogyria: A common and heterogeneous malformation of cortical development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Jun;166C(2):227-39.

Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, Emanuel BS, Zackai EH, Driscoll DA, Bodurtha J. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Sep 1;143A(17):2016-8.

Uliana V, Giordano N, Caselli R, Papa FT, Ariani F, Marcocci C, Gianetti E, Martini G, Papakostas P, Rollo F, Meloni I, Mari F, Priolo M, Renieri A, Nuti R. Expanding the phenotype of 22q11 deletion syndrome: the MURCS association. *Clin Dysmorphol*. 2008 Jan;17(1):13-7.

## Apprentissage

Campbell L, Swillen A. The cognitive spectrum in velo-cardio-facial syndrome. In Murphy KC, Scramble PJ, eds. *Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Model for Understanding Microdeletion Disorders*, pp 147-64. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.

Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M *et al*. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxelbased morphometry MRI study. *Brain* 2006; 129: 1218-28.

Campbell LE, Stevens AF, McCabe K, Cruickshank L, Morris RG, Murphy DG, Murphy KC. Is theory of mind related to social dysfunction and emotional problems in 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome)? *J Neurodev Disord*. 2011 Jun;3(2):152-61.

Carvalho MR, Vianna G, Oliveira Lde F, Costa AJ, Pinheiro-Chagas P, Sturzenecker R, Zen PR, Rosa RF, de Aguiar MJ, Haase VG . Are 22q11.2 distal deletions associated with math difficulties? *Am J Med Genet A*. 2014 Sep;164A(9):2256-62.

Demily C, Rossi M, Schneider M, Edery P, Leleu A, d'Amato T, Franck N, Eliez S. [Neurocognitive and psychiatric management of the 22q11.2 deletion syndrome.] *Encephale*. 2014 Dec 15. pii: S0013-7006(14)00228-0.

De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Ghesquiere P. Mathematical disabilities in young primary school children with velo-cardiofacial syndrome. *Genet Couns*. 2006; 17: 259-80.

De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(1):4-10.

Duijff SN, Klaassen PW, Swanenburg de Veye HF, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JA. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: a prospective 6-year follow-up study. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):2937-45.

Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1999; 85: 127-33.

Gerdes M. Infants and preschoolers with a 22q11.2 Deletion: Developmental Challenges. *Faces of Sunshine: A handbook for parents and professionals.*, pp 74-81. West Berlin, NJ: Cardinal Business.

Forms and Systems Inc, 2000. Cutler-Landsman D, Simon TJ, Kates W. Introduction to the education and the neurocognitive profile. In Cutler-Landsman D, ed. *Educating Children with Velo-Cardio-Facial Syndrome*, pp 15-37. San Diego: Plural Publishing, 2007.

Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.

Grove N, Dockrell J. Multisign combinations by children with intellectual impairments: an analysis of language skills. *J Speech Lang Hear Res* 2000; 43: 309-23.

Gur RE, Yi JJ, McDonald-McGinn DM, Tang SX, Calkins ME, Whinna D, Souders MC, Savitt A, Zackai EH, Moberg PJ, Emanuel BS, Gur RC. Neurocognitive development in 22q11.2 deletion syndrome: comparison with youth having developmental delay and medical comorbidities. *Mol Psychiatry*. 2014 Nov;19(11):1205-11.

Harrell W, Eack S, Hooper SR, Keshavan MS, Bonner MS, Schoch K, Shashi V. Feasibility and preliminary efficacy data from a computerized cognitive intervention in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):2606-13.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013 May;34(5):1758-69.

Illingworth. C. Learning and education in Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS),  
MaxAppeal  
([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Jacobson C, Shearer J, Habel A, Kane F, Tsakanikos E, Kravariti E. Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion. *J Intellect Disabil Res*. 2010 Aug;54(8):701-13.

Kates, W. What can functional brain imaging tell us about cognition and emotion in VCFS? Presentation at the 12th Annual International Scientific Meeting, Strasbourg, France. 2006.

Kates WR, Krauss BR, AbdulSabur N, Colgan D, Antshel KM, Higgins AM *et al.* The neural correlates of non-spatial working memory in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Neuropsychologia* 2007; 45: 2863-73.

Kiley-Brabeck K, Sabin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Appl.Neuropsychol.* 2006; 13: 258-68.

Kok LL, Solman RT. Velocardiofacial syndrome: learning difficulties and intervention. *J Med Genet.* 1995; 32: 612-8.

Lepach AC, Petermann F. Nonverbal and verbal learning: a comparative study of children and adolescents with 22q11 deletion syndrome, non-syndromal Nonverbal Learning Disorder and memory disorder. *Neurocase*. 2011 Dec;17(6):480-90.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®[Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.

Niklasson L, Gillberg C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Res Dev Disabil.* 2010 Jan-Feb;31(1):185-94.

Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA *et al.* Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr* 1999; 134: 193-8.

Ribeiro-Bicudo LA, de Campos Legnaro C, Gamba BF, Candido Sandri RM, Richieri-Costa A. Cognitive deficit, learning difficulties, severe behavioral abnormalities and healed cleft lip in a patient with a 1.2-mb distal microduplication at 22q11.2. *Mol Syndromol.* 2013 Sep;4(6):292-6.

Schneider M, Eliez S. 22q11.2 microdeletion. *Arch Pediatr.* 2010 Apr;17(4):431-4.

Schoch K, Harrell W, Hooper SR, Ip EH, Saldana S, Kwapisil TR, Shashi V. Applicability of the nonverbal learning disability paradigm for children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Learn Disabil.* 2014 Mar-Apr;47(2):153-66.

Shashi V, Veerapandian A, Schoch K, Kwapisil T, Keshavan M, Ip E, Hooper S. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. *J Intellect Disabil Res.* 2012 Sep;56(9):865-78.

Simon TJ. A new account of the neurocognitive foundations of impairments in space, time, and number processing in children with 22q11 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2008; 14: 52-8.

Sabin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, Khuri J, Taylor L, Blundell M *et al.* Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 Deletion Syndrome: a descriptive analysis. *Child Neuropsychol.* 2005; 11: 39-53.

Swillen A, Vandepitte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K *et al.* Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol.* 1999; 5: 230-41.

Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P, Fryns JP. Children with a 22q11 deletion versus children with a speech-language impairment and learning disability: behavior during primary school age. *Genet Couns*. 2001; 12: 309-17.

Van Aken K, De Smedt B, Van Roie A, Gewillig M, Devriendt K, Fryns JP et al. Motor development in school-aged children with 22q11 deletion (velocardiofacial/DiGeorge syndrome). *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 210-3.

Van Aken K, Swillen A, Beirinckx M, Janssens L, Caeyenberghs K, Smits-Engelsman B. Prospective control abilities during visuo-manual tracking in children with 22q11.2 Deletion syndrome compared to age- and IQ-matched controls. *Res Dev Disabil*. 2010 May-Jun;31(3):634-41.

Wong LM, Riggins T, Harvey D, Cabral M, Simon TJ. Children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome exhibit impaired spatial working memory. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2014 Mar;119(2):115-32.

Woodin MF, Moss EM. The 22q11.2 deletion: Neuropsychological presentation, profiles and practical suggestions. *Faces of Sunshine: A handbook for parents and professionals.*, West Berlin, NJ: Cardinal Business Forms and Systems Inc., 2000.

Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001; 3: 34-9.

## Langage

Brandao GR, Souza Freitas JA, Genaro KF, Yamashita RP, Fukushiro AP, Lauris JR. Speech outcomes and velopharyngeal function after surgical treatment of velopharyngeal insufficiency in individuals with signs of velocardiofacial syndrome. *J Craniofac Surg*. 2011; 22: 1736-42.

DeMarco, A. L., Munson, B., and Moller, K. T. Communicative profiles of children with velocardiofacial syndrome and research update. Annual Meeting of the American Speech-Language-Hearing Association, Philadelphia PA USA 2004.

Eliez S, Palacio-Espasa F, Spira A, Lacroix M, Pont C, Luthi F et al. Young children with Velo-Cardio-Facial syndrome (CATCH-22). Psychological and language phenotypes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 109-14.

Gerdes M, Solot C, Wang PP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genet Med* 2001; 3: 40-4.

Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.

Golding-Kushner KJ. Speech and language disorders in velo-cardio-facial syndrome. In Murphey KC, Scramble PJ, eds. *Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Model for Understanding Microdeletion Disorders.*, pp 181-99. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.

Golding-Kushner KJ. Communication in Velo-Cardio-Facial Syndrome. In Cutler-Landsman D, ed. *Educating Children with Velo-Cardio-facial Syndrome.*, pp 71-94. Plural Publishing, 2007.

Golding-Kushner KJ. Speech and language disorders in velo-cardio-facial syndrome. In K. Murphy & P. Scambler, Eds. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders, pp 181-199. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.

Holm, A., Dodd, B., and Hua, Z. Diagnostic Evaluation of Articulation and Phonology (DEAP). 2002. ([http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/PhonologyandArticulation/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology\(DEAP\)/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology\(DEAP\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/PhonologyandArticulation/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP)/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP).aspx)).

Kummer AW, Lee L, Stutz LS, Maroney A, Brandt JW. The prevalence of apraxia characteristics in patients with velocardiofacial syndrome as compared with other cleft populations. *Cleft Palate Craniofac.J* 2007; 44: 175-81.

Mills L, Gosling A, Sell D. Extending the communication phenotype associated with 22q11.2 microdeletion syndrome. *Advances in Speech-Language Pathology* 2006; 8: 17-27.

Golding-Kushner KJ. Communication in Velo-Cardio-Facial Syndrome. In Cutler-Landsman D, ed. *Educating Children with Velo-Cardio-facial Syndrome*, pp 71-94. Plural Publishing, 2007.

Nigel Mercer, Anne Roberts. Craniofacial Manifestations. In *Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS)*, MaxAppeal ([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Persson C, Friman V, Óskarsdóttir S, Jönsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3071-9.

Persson C, Niklasson L, Oskarsdottir S, Johansson S, Jonsson R, Soderpalm E. Language skills in 5-8- year-old children with 22q11 deletion syndrome. *Int J Lang Commun.Disord* 2006; 41: 313-33.

Renfrew, C. E. Action Picture Test Revised Editon. 1988. Bicester, Oxon, Winslow Press Ltd. (<http://www.speechmark.net/action-picture-testrevised-editon>).

Renfrew, C. E. Bus Story Test - a test of Narrative Speech, revised editon. 1997. Bicester, Oxon, Winslow Press Ltd. (<http://www.speechmark.net/bus-story-test-revisedediton>).

Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet.Couns.* 1999; 10: 71-8.

Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 88: 714-23.

Semel, E. and Wiig, E. H. Clinical Evaluation of Language Fundamentals - Fourth Edition UK (CELF-4 UK). World Wide Web 2006. London, Psychological Corporation.

([http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK\(CELF-4UK\)/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK\(CELF-4UK\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK(CELF-4UK)/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK(CELF-4UK).aspx)).

Semel, E., Wiig, E. H., and Secord, W. CELFPreschool2 UK. 2006.

(<http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/CELF-Preschool2UK/CELFPreschool2UK.aspx>).

Sell D, Harding A, Grunwell P. GOS.SP.ASS.'98: an assessment for speech disorders associated with cleft palate and/or velopharyngeal dysfunction (revised). *Int J Lang Commun.Disord* 1999; 34: 17-33.

Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E et al. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun. Disord* 2000; 33: 187-203.

Spruijt NE, Vorstman JA, Kon M, Mink van der Molen AB. Self-reported speech problems in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome: a cross-sectional cohort study. *Arch Plast Surg*. 2014 Sep;41(5):472-9.

Spruijt NE, Kon M, Mink van der Molen AB. Platypodia in 22q11.2 deletion syndrome is not correlated with speech resonance. *Arch Plast Surg*. 2014 Jul;41(4):344-9.

Zimmermann, I. L. and Pond, R. E. Steiner V. G. Preschool Language Scale - Fourth Edition (PLS-4UK). World Wide Web 2009.

([http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/Language-CompositeGeneral/PreschoolLanguageScale-FourthEdition\(PLS-4UK\)/PreschoolLanguageScale-FourthEdition\(PLS-4UK\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/Language-CompositeGeneral/PreschoolLanguageScale-FourthEdition(PLS-4UK)/PreschoolLanguageScale-FourthEdition(PLS-4UK).aspx)).

## Psychiatrie

Ahuja A, Martin J, Langley K, Thapar A. Intellectual disability in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2013;163:890–895. e1.

Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier C, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:146–154.

Angkustsiri K, Leckliter I, Tartaglia N, Beaton EA, Enriquez J, Simon TJ. An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33:713–720.

Angkustsiri K, Goodlin-Jones B, Deprey L, Brahmbhatt K, Harris S, Simon TJ. Social impairments in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS): autism spectrum disorder or a different endophenotype? *J Autism Dev Disord*. 2013 Sep 18; Epub ahead of print.

Angold A, Prendergast M, Cox A, Harrington R, Simonoff E, Rutter M. The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA) *Psychol Med*. 1995;25:739–753.

Antshel KM, Aneja A, Strange L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, Abdulsabur N, Higgins AM, Shprintzen RJ, Kates WR. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion) *J Autism Dev Disord*. 2007;37:1776–1786.

Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen R, Higgins AM, Dhamoon A, Kates WR. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:596–603.

Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:333–344.

Antshel KM, Hendricks K, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. The longitudinal course of attention deficit/hyperactivity disorder in velo-cardio-facial syndrome. *J Pediatr*. 2013;163:187–193. e1.

Kate Baker. K., Dieuwertje de Waardt, Holland. A and Pannebakker. M Psychiatric illness in consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS) MaxAppeal

([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005;186:115–120.

Baker K, Vorstman JAS. Is there a core neuropsychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome? *Curr Opin Neurol*. 2012;25:131–137.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium: Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:332–339. e1.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome.\_J Pediatr. 2011 Aug;159(2):332-9.e1.

Boot E, van Amelsvoort TA. Neuroimaging correlates of 22q11.2 deletion syndrome: implications for schizophrenia research.\_*Curr Top Med Chem*. 2012;12(21):2303-13. Review. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012;14:836–843.

Dekker MC, Koot HM. DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I: prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:915–922.

Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Herman S, Kaminetzky M, Higgins AM, Coleman K, Chow C, Jalbrzikowski M, Bearden CE, Bailey A, Vangkilde A, Olsen L, Olesen C, Skovby F, Werge TM, Templin L, Busa T, Philip N, Swillen A, Vermeesch JR, Devriendt K, Schneider M, Dahoun S, Eliez S, Schoch K, Hooper SR, Shashi V, Samanich J, Marion R, van Amelsvoort T, Boot E, Klaassen P, Duijff SN, Vorstman J, Yuen T, Silversides C, Chow E, Bassett A, Frisch A, Weizman A, Gothelf D, Niarchou M, van den Bree M, Owen MJ, Suñer DH, Andreo JR, Armando M, Vicari S, Digilio MC, Auton A, Kates WR, Wang T, Shprintzen RJ, Emanuel BS, Morrow BE. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92:439–447. correction, 92: 637.

De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51:666–670.

Duijff SN, Klaassen PWJ, de Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2012;200:462–468.

Evers LJ, De Die-Smulders CE, Smeets EE, Clerkx MG, Curfs LM. The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age. *Genet Couns*. 2009;20:307–315.

First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J. Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Washington, DC: American Psychiatric Association; 1996.

Feinstein C, Eliez S, Blasey CM, Reiss AL. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry*. 2002;51:312–318.

Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome (letter) *Am J Psychiatry*. 2010;167:998.

Glaser B, Debbané M, Ottet MC, Vuilleumier P, Zesiger P, Antonarakis SE, Eliez S. Eye gaze during face processing in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jul;49(7):665-74.

Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; 5: 259-66.

Gothe D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Laufer N, Mozes T, Hermesh H, Weizman A, Frydman M. Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res*. 1999;35:105–112.

Gothe D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, Kwon H, Eliez S, Reiss AL. Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164:663–669.

Gothe D, Schneider M, Green T, Debbané M, Frisch A, Glaser B, Zilkha H, Schaer M, Weizman A, Eliez S. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52:1192–1203. e3.

Green T, Gothe D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, Weizman A, Eliez S. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1060–1068.

Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, Zarchi O, Weizman A, Gothe D. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21:589–595.

Grizenko N, Paci M, Joober R. Is the inattentive subtype of ADHD different from the combined/hyperactive subtype? *J Atten Disord*. 2010;13:649–657.

Hayward C, Sanborn K. Puberty and the emergence of gender differences in psychopathology. *J Adolesc Health*. 2002;30(4 suppl):49–58.

Ho JS, Radoeva PD, Jalbrzikowski M, Chow C, Hopkins J, Tran WC, Mehta A, Enrique N, Gilbert C, Antshel KM, Fremont W, Kates WR, Bearden CE. Deficits in mental state attributions in individuals with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome). *Autism Res*. 2012 Dec;5(6):407-18.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013 May;34(5):1758-69.

Jalbrzikowski M, Carter C, Senturk D, Chow C, Hopkins JM, Green MF, Galván A, Cannon TD, Bearden CE. Social cognition in 22q11.2 microdeletion syndrome: relevance to psychosis? *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1-3):99-107.

Jalbrzikowski M, Jonas R, Senturk D, Patel A, Chow C, Green MF, Bearden CE. Structural abnormalities in cortical volume, thickness, and surface area in 22q11.2 microdeletion syndrome: Relationship with psychotic symptoms. *Neuroimage Clin.* 2013 Oct 14;3:405-15.

Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Weller EB. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Affect Disord.* 2009;119:177–180.

Kahn JP, Meyers JR. Treatment of comorbid panic disorder and schizophrenia: evidence for a panic psychosis. *Psychiatr Ann.* 2000;30:29–33.

Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:402–416.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980–988.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006;163:716–723.

Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, He JP, Koretz D, McLaughlin KA, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Merikangas KR. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:372–380.

Klaassen P, Duijff S, Swanenburg de Veye H, Vorstman J, Beemer F, Sinnema G. Behavior in preschool children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Jan;161A(1):94–101.

Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapis TR. Schizophreniclike neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B:27–36.

Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, Schopler E. Autism Diagnostic Observation Schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord.* 1989;19:185–212.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1994;24:659–685.

MacCabe JH, Murray RM. Intellectual functioning in schizophrenia: a marker of neurodevelopmental damage? *J Intellect Disabil Res.* 2004;48(part 6):519–523.

McCabe KL, Melville JL, Rich D, Strutt PA, Cooper G, Loughland CM, Schall U, Campbell LE. Divergent patterns of social cognition performance in autism and 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS). *J Autism Dev Disord.* 2013 Aug;43(8):1926-34.

Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H. Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:609–621.

Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75–81.

Morris E, Inglis A, Friedman J, Austin J. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: an exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med*. 2013 Sep;15(9):713-20.

Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:940–945.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:44–50.

Niklasson, L., & Gillberg, C. (2010). The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Research in developmental disabilities*, 31(1), 185-194.

Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Nakatani N, Kamino K, Takeda M. How to diagnose the 22q11.2 deletion syndrome in patients with schizophrenia: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2013 Sep 24;12(1):29.

Ousley OY, Smearman E, Fernandez-Carriba S, Rockers KA, Coleman K, Walker EF, Cubells JF. Axis I psychiatric diagnoses in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome. *Eur Psychiatry*. 2013 Sep;28(7):417-22.

Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*. 1996;153:1541–1547.

Prasad SE, Howley S, Murphey KC. Psychiatric disorders in people with 22q11.2 Deletion Syndrome: A population-based prevalence study in Ireland. *Journal of Intellectual Disability: Research* 2008; 14: 26-34.

Prosser H, Moss S, Costello H, Simpson N, Patel P, Rowe S. Reliability and validity of the Mini PAS-ADD for assessing psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42:264–272.

Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, Morrow B, Karayiorgou M, Antonarakis SE, Housman D, Kucherlapati R. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:476–478.

Reich W. Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:59–66.

Rihs TA, Tomescu MI, Britz J, Rochas V, Custo A, Schneider M, Debbané M, Eliez S, Michel CM. Altered auditory processing in frontal and left temporal cortex in 22q11.2 deletion syndrome: a group at high genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013 May 30;212(2):141-9.

Rockers K, Ousley O, Sutton T, Schoenberg E, Coleman K, Walker E, Cubells JF. Performance on the Modified Card Sorting Test and its relation to psychopathology in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome. J Intellect Disabil Res. 2009 Jul;53(7):665-76.

Schneider M, Van der Linden M, Glaser B, Rizzi E, Dahoun SP, Hinard C, Bartoloni L, Antonarakis SE, Debbané M, Eliez S. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. Psychiatry Res. 2012;196:277–284.

Schneider M, Schaer M, Mutlu AK, Menghetti S, Glaser B, Debbané M, Eliez S. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2013 Sep 3.

Schneider M, Schaer M, Mutlu AK, Menghetti S, Glaser B, Debbané M, Eliez S. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2014 Jun;23(6):425-36.

Schreiner MJ, Lazaro MT, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: insights from 22q11.2 deletion syndrome. Neuropharmacology. 2013 May;68:157-73.

Shaffer D, Schwab-Stone M, Fisher P, Cohen P, Piacentini J, Davies M, Conners CK, Regier D. The Diagnostic Interview Schedule for Children–Revised Version (DISC-R), I: preparation, field testing, interrater reliability, and acceptability. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1993;32:643–650.

Shashi V, Veerapandian A, Schoch K, Kwapisil T, Keshavan M, Ip E, Hooper S. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. J Intellect Disabil Res. 2012;56:865–878.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. Eur Psychiatry. 1997;12:232–241.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. Am J Med Genet. 1992;42:141–142.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. Dev Disabil Res Rev. 2008;14(1):3-10.

Sinderberry B, Brown S, Hammond P, Stevens AF, Schall U, Murphy DG, Murphy KC, Campbell LE. Subtypes in 22q11.2 deletion syndrome associated with behaviour and neurofacial morphology. Res Dev Disabil. 2013 Jan;34(1):116-25.

Sobin C, Kiley-Brabeck K, Monk SH, Khuri J, Karayiorgou M. Sex differences in the behavior of children with the 22q11 deletion syndrome. Psychiatry Res. 2009;166:24–34.

Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behavior Scales. Circle Pines, Minn: American Guidance Service; 1984.

Swillen A, Vandepitte L, Cracco J, Maes B, Ghesquière P, Devriendt K, Fryns JP. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? Child Neuropsychol. 1999;5:230–241.

Stoddard J, Niendam T, Hendren R, Carter C, Simon TJ. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2010;118:118–121.

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, Whinna DA, Kohler CG, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS, Gur RC, Gur RE. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med.* 2014 Apr;44(6):1267-77.

Vorstman JAS, Morcus MEJ, Duijff SN, Klaassen PWJ, Heinemande Boer JA, Beemer FA, Swaab H, Kahn RS, van Engeland H. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:1104–1113.

Vorstman JA, Breetvelt EJ, Thode KI, Chow EW, Bassett AS. Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. *Schizophr Res.* 2013 Jan;143(1):55-9.

Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, Jablenski A, Regier D, Sartorius N. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:589–593.]

Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, Calkins ME, Whinna DA, Souders MC, Zackai EH, Goldmuntz E, Gaynor JW, Gur RC, Emanuel BS, Gur RE. Contribution of congenital heart disease to neuropsychiatric outcome in school-age children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Nov 22.

Young AS, Shashi V, Schoch K, Kwapil T, Hooper SR. Discordance in diagnoses and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Asian J Psychiatr.* 2011;4:119–124.

Yuen T, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2013;151:221–225.

Zarchi O, Carmel M, Avni C, Attias J, Frisch A, Michaelovsky E, Patya M, Green T, Weinberger R, Weizman A, Gothelf D. Schizophrenia-like neurophysiological abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome and their association to COMT and PRODH genotypes. *J Psychiatr Res.* 2013 Nov;47(11):1623-9.

Zinkstok, J., & Amelsvoort, T. V. (2005). Neuropsychological Profile and Neuroimaging in Patients with 22Q11.2 Deletion Syndrome: A Review Keywords. *Child Neuropsychology*, 11(1), 21-37.

## **Surveillance et prise en charge**

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011 Aug;159(2):332-9.e1.

Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, Consolini R, Ruga EM, Cardinale F, Finocchi A, Romiti ML, Martire B, Bacchetta R, Albano V, Carotti A, Specchia F, Montin D, Cirillo E, Cocchi G, Trizzino A, Bossi G, Milanesi O, Azzari C, Corsello G, Pignata C, Aiuti A, Pietrogrande MC, Marino B, Ugazio AG, Plebani A, Rossi P; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2014 Jun;164(6):1475-80.e2.

Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EW, Bassett AS. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Genet Couns.* 2015 Jan 13.

Demily C, Rossi M, Schneider M, Edery P, Leleu A, d'Amato T, Franck N, Eliez S. Neurocognitive and psychiatric management of the 22q11.2 deletion syndrome. *Encephale.* 2014 Dec 15. pii: S0013-7006(14)00228-0.

Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, Chung B, Cytrynbaum C, Faghfouri H, Fishman L, García-Miñaúr S, George S, Lang AE, Repetto G, Shugar A, Silversides C, Swillen A, van Amelsvoort T, McDonald-McGinn DM, Bassett AS. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015 Jan 8.

Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y, Leech BJ, Lunt PW, Ellis M. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):523-4.

Guzman ML, Delgado I, Lay-Son G, Willans E, Puga A, Repetto GM. Growth in Chilean infants with chromosome\_22q11\_microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2682-6.

Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, Bu'Lock F, Firth H, Gennery A, Holland A, Illingworth C, Mercer N, Pannebakker M, Parry A, Roberts A, Tsai-Goodman B. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr.* 2014 Jun;173(6):757-65.

Jatana V, Gillis J, Webster BH, Adès LC. Deletion 22q11.2 syndrome--implications for the intensive care physician. *Pediatr Crit Care Med.* 2007 Sep;8(5):459-63.

Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg.* 2014 Apr;41(2):271-82.

Leboulanger N, Blanchard M, Denoyelle F, Glynn F, Charrier JB, Roger G, Monteil JP, Garabedian EN. Autologous fat transfer in velopharyngeal insufficiency: indications and results of a 25 procedures series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Nov;75(11):1404-7.

Lima K, Følling I, Eiklid KL, Natvig S, Abrahamsen TG. Age-dependent clinical problems in a Norwegian national survey of patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010 Aug;169(8):983-9.

Lin AE, Basson CT, Goldmuntz E, Magoulas PL, McDermott DA, McDonald-McGinn DM, McPherson E, Morris CA, Noonan J, Nowak C, Pierpont ME, Pyeritz RE, Rope AF, Zackai E, Pober BR. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management. *Genet Med.* 2008 Jul;10(7):469-94.

MaxAppeal Consensus Document on 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS), MaxAppeal ([http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus\\_Document\\_on\\_22q11\\_Deletion\\_Syndrome.pdf](http://www.maxappeal.org.uk/downloads/Consensus_Document_on_22q11_Deletion_Syndrome.pdf)).

McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74.

Mehendale FV, Birch MJ, Birkett L, Sell D, Sommerlad BC. Surgical management of velopharyngeal incompetence in velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004 Mar;41(2):124-35.

O'Byrne ML, Yang W, Mercer-Rosa L, Parnell AS, Oster ME, Levenbrown Y, Tanel RE, Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with increased perioperative events and more complicated postoperative course in infants undergoing infant operative correction of truncus arteriosus communis or interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;148(4):1597-605.

Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, Loyola H, Palomares M, Lay-Son G, Vial C, Benavides F, Espinoza K, Alvarez P. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014 Nov 6;4(11).

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10.

Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, Solot CB, Drummond D, Zackai E, LaRossa D, Kirschner R, Jackson O. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2015 Mar;52(2):183-91.

Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2672-81.

Yotsui-Tsuchimochi H, Higa K, Matsunaga M, Nitahara K, Shono S. Anesthetic management of a child with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2006 Apr;16(4):454-7.

# Participants

## GROUPE DE TRAVAIL

Ce travail a été coordonné par le Pr Pierre SARDA, Hôpital Arnaud de Villeneuve & Centre de Référence des « Anomalies du Développement - Sud Languedoc Roussillon » CHRU de Montpellier (CLAD Sud Montpellier).

Ont participé à l'élaboration du PNDS : l'ensemble des CLAD de la filière AnDDi-Rare

- Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU, Hôpital Jeanne de Flandre & CRMR « Anomalies du Développement – Nord », CHRU Lille.
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Hôpital d'Enfants & CRMR « Anomalies du Développement – Est », CHRU Dijon.
- Pr. Patrick EDERY, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « Anomalies du Développement – Rhône-Alpes-Auvergne », CHRU Bron (Lyon).
- Dr Christine FRANCANNET, Hôtel Dieu & CRMR « Anomalies du Développement – Rhône-Alpes-Auvergne », CHRU Clermont-Ferrand.
- Pr Nicole PHILIP, Hôpital de La Timone & CRMR « Anomalies du Développement – Sud PACA », CHRU Marseille.
- Pr Alain VERLOES, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « Anomalies du Développement – Ile de France », CHRU Paris.
- Pr Didier LACOMBE, Hôpital Pellegrin & CRMR « Anomalies du Développement – Sud-Ouest », CHRU Bordeaux.
- Pr Sylvie ODENT, Hôpital Sud & CRMR « Anomalies du Développement – Sud-Ouest », CHRU Rennes.
- Dr Caroline DEMILY, Centre hospitalier le Vinatier, Pôle Ouest Psychiatrie Adulte, CHRU Lyon.
- Dr Nizar MAHLAOUI, Unité d'Hémato-Immunologie et Rhumatologie pédiatrique, CRMR « CEREDIH », Hopital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris
- Madame Françoise NEUHAUS Présidente de Génération 22 - Association des personnes atteintes d'une micro délétion 22q11 et leur famille 16, rue de Rivoli 75004 PARIS FRANCE

## GROUPE DE LECTURE

Dr Marie Josée PEREZ Hôpital Arnaud de Villeneuve & Centre de Référence des « Anomalies du Développement - Sud Languedoc Roussillon » CHRU de Montpellier (CLAD Sud Montpellier).

Pr Michel MONDAIN Hôpital Guy de Chauliac Centre de référence Affections Sensorielles Génétiques CHRU Montpellier

Dr Laurence PERRIN Hôpital Robert DEBRE & CRMR « Anomalies du Développement – Ile de France », CHRU Paris

Mme Claire CIANI, psychologue, Hôpital Arnaud de Villeneuve & Centre de Référence des « Anomalies du Développement - Sud Languedoc Roussillon » CHRU de Montpellier (CLAD Sud Montpellier).

Mme Sandrine DAUGY Association des personnes atteintes d'une micro délétion 22q11 et leur famille 16, rue de Rivoli 75004 PARIS FRANCE

REMERCIEMENTS À TOUS LES MEMBRES DES DIFFÉRENTS GROUPES.

